

Aus dem der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Bedeutung des Tumorbefallmusters beim
epithelialen Ovarialkarzinom**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Filiz Şenyuva
aus Herrenberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Sehouli

2. Prof. Dr. med. H. Weidemann

3. Prof. Dr. med. W. Friedmann

Datum der Promotion: 27.10.2008

Für Elif & Ipek

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	4
1. Einleitung	7
1.1. Epidemiologie.....	7
1.2. Klinik und Prognose	7
1.3. Therapie	8
1.3.1. Operative Therapie	8
1.3.2. Chemotherapie	8
1.3.3. Therapie von Patientinnen mit einem Rezidiv.....	9
1.4. Nachsorge.....	10
1.5. Fragestellungen und Zielsetzungen	10
2. Methodik	11
2.1. Patientenkollektiv	11
2.2. Primär- und Rezidiveingriffe	11
2.3. Histologie	11
2.4. Grading	12
2.5. FIGO-Klassifikation	12
2.6. Tumorbefall	13
2.7. Interdisziplinarität	13
2.8. Aszites	13
2.9. Operative Maßnahmen	14
2.10. Lymphknotenstatus	14
2.11. Metastasen und Zweitkarzinom.....	15
2.12. Postoperativer Tumorrest.....	15
2.13. Postoperative Komplikationen und Liegedauer	15
2.14. Chemotherapie.....	16
2.15. Nachbeobachtung	16
2.16. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1. Patientenübersicht	18
3.2. Altersverteilung	20
3.3. Primär- und Rezidiveingriffe	21

3.4. Rezidivfreies Intervall	21
3.5. Zeitliche Entwicklung der Operationszahlen.....	21
3.6. Operative Maßnahmen	23
3.7. Histologie	25
3.8. Grading	25
3.9. FIGO-Einteilung	26
3.10. Tumorbefallmuster	26
3.11. Lymphknotenbefall.....	28
3.12. Aszites	29
3.13. Interdisziplinarität	30
3.14. Postoperativer Tumorrest.....	30
3.15. Zweitkarzinom.....	31
3.16. Postoperative Komplikationen.....	32
3.17. Postoperative Liegedauer	34
3.18. Korrelationen mit Prognosefaktoren.....	34
3.19. Überlebenszeiten	37
3.19.1. Alter und Überleben.....	38
3.19.2. Rezidivfreies Intervall und Überleben	39
3.19.3. Histologie und Überleben	40
3.19.3.1 Primäreingriffe	40
3.19.3.2 Rezidiveingriffe.....	41
3.19.4. Grading und Überleben	42
3.19.4.1 Primäreingriffe	42
3.19.4.2 Rezidiveingriffe.....	43
3.19.5. FIGO und Überleben	44
3.19.5.1 Primäreingriffe	44
3.19.5.2 Rezidiveingriffe.....	45
3.19.6. Ober- und Unterbauchbefall und Überleben	46
3.19.6.1 Primäreingriffe	46
3.19.6.2 Rezidiveingriffe.....	47
3.19.7. Darmbefall und Überleben.....	48
3.19.8. Aszites und Überleben.....	49
3.19.8.1 Primäreingriffe	49
3.19.8.2 Rezidiveingriffe.....	49
3.19.9. Lymphknotenbefall und Überleben	51
3.19.9.1 Primäreingriffe	51
3.19.9.2 Rezidiveingriffe.....	52
3.19.10. Zweitkarzinom und Überleben.....	53
3.19.10.1 Primäreingriffe	53
3.19.10.2 Rezidiveingriffe	54

3.19.11. Postoperativer Tumorrest und Überleben.....	55
3.19.11.1 Primäreingriffe	55
3.19.11.2 Rezidiveingriffe	56
3.20. Multivariate Regressionsanalyse der Prognosefaktoren	57
4. Diskussion.....	58
4.1. Altersverteilung	58
4.2. Primär- und Rezidiveingriffe	59
4.3. Operative Maßnahmen	60
4.4. Histologie	62
4.5. Grading	63
4.6. FIGO-Klassifikation	64
4.7. Tumorbefallmuster	65
4.8. Lymphknotenbefall.....	67
4.9. Aszites	70
4.10. Postoperativer Tumorrest.....	71
4.11. Zweitkarzinom.....	74
4.12. Postoperative Komplikationen und Liegedauer.....	74
5. Zusammenfassung	78
Literaturverzeichnis.....	81
Abbildungsverzeichnis	92
Tabellenverzeichnis	93
Danksagung.....	95

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Jährlich erkranken ca. 8000 Frauen in Deutschland an einem Ovarialkarzinom. Somit liegt das Ovarialkarzinom mit 5% an fünfter Stelle der tumorbedingten Todesfälle (Meier et al. 1998, Delbrück et al. 1999, Deutsches Krebs-Forschungszentrum 1996, Robert-Koch-Institut 2006).

In Europa ist ein Nord-Süd-Gefälle zu beobachten, mit der höchsten Inzidenzrate in Skandinavien und der niedrigsten in den Mittelmeerländern. Im weltweiten Vergleich ist die Erkrankungshäufigkeit in den USA ähnlich mit der in Deutschland. In Entwicklungsländern und ländlichen Regionen Japans hat das Ovarialkarzinom eine geringe Inzidenz mit 2 bis 4 Frauen auf 100.000 Frauen (Parkin et al. 1992, Holsschneider et al. 2000, Robert-Koch-Institut 2005).

1.2. Klinik und Prognose

Aufgrund fehlender klinischer Frühsymptome und Vorsorgemöglichkeiten wird das Ovarialkarzinom meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III oder IV) diagnostiziert (Grospietsch et al. 1986, Rath et al. 1991).

Wird jedoch das Ovarialkarzinom in einem frühen Stadium (FIGO I oder II) erkannt, haben die Patientinnen eine hohe Chance auf Kurabilität (90% im Stadium I und 80% im Stadium II). Die Aussicht auf Kurabilität in den FIGO-Stadien III und IV ist äußerst eingeschränkt, die 5-Jahresüberlebensrate beträgt dann nur noch 35% (Jacobs et al. 1998, Bomalaski et al. 1999, Pecorelli et al. 2001, Robert-Koch-Institut 2004).

Zu den wichtigsten Prognosefaktoren zählen: der postoperative Tumorrest, FIGO-Stadium, Alter, Lymphknotenstatus und Aszites (Chen et al. 1987, McGuire et al. 1996, Eisenkop 1998, Bristow et al. 2002, Sehouli et al. 2005).

1.3. Therapie

In der heutigen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO III-IV) kommt an erster Stelle die radikale operative Behandlung, gefolgt von der postoperativen Chemotherapie (Blythe et al. 1982, Lichtenegger et al. 1998, Junor et al. 1994).

1.3.1. Operative Therapie

Die operative Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO III-IV) erfordert große Erfahrung und häufig ein interdisziplinäres Vorgehen. Die möglichst radikale zytoreduktive Operation bildet die Grundlage für das gesamte weitere Behandlungskonzept des Ovarialkarzinoms (Lichtenegger et al. 1998, Eisenkop et al. 2000).

Für die meisten Patientinnen bleibt die Hysterektomie, beidseitige Adnektomie und Omentektomie obligater Bestandteil der operativen Therapie. Jeder adäquat erkennbare makroskopische Tumor sollte entfernt werden.

Zum intraoperativen Staging von unauffälligen Patientinnen gehören Peritonealbiopsien aus den parakolischen Rinnen, dem Douglas-Raum, der Sigma- und Blasenserosa. Zusätzlich sollten neben Inspektion und Palpation der gesamten Bauchhöhle (einschließlich Leber, beide Zwerchfellkuppeln und Milz) zytologische Abstriche von den Organflächen durchgeführt werden. Nach einer infragastralen Omentektomie fordern einige Autoren eine obligate Durchführung der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei der Primäroperation des Ovarialkarzinoms (Burghardt et al. 1991, Panici et al. 2002). Nach Eröffnung des Bauchraumes asserviert man Peritonealflüssigkeit oder Aszites zur zytologischen Untersuchung. Falls keine Flüssigkeit vorhanden ist, erfolgt eine Spülzytologie (Sehouli et al. 2006).

1.3.2. Chemotherapie

Erst die Einführung von Cisplatin in den 80er Jahren mit der Kombination der ursprünglich üblichen Monotherapie mit Cyclophosphamid stellte sich ein wesentlicher Fortschritt in der Behandlung des malignen Ovarialkarzinoms

dar. In der Folgezeit zeigte eine Vielzahl von Studien eine vergleichbare Wirkung des weniger emetogenen, nephro- und neurotoxischen Carboplatins im Vergleich zu Cisplatin (Lutz et al. 2001, du Bois 2002).

Seit Anfang der 90er ist mit Paclitaxel eine neue Substanzgruppe mit Wirkung auf das Ovarialkarzinom verfügbar.

Derzeit ist der weithin akzeptierte Standard eine Kombinationstherapie aus Paclitaxel (175 mg/m²) und Carboplatin (AUC5) als 3 Stunden-Infusion über 6 Behandlungszyklen alle 3 Wochen (Sandercock et al. 2002, Meerpohl et al. 2003, du Bois et al. 2002, AGO State of the Art 2006).

1.3.3. Therapie von Patientinnen mit einem Rezidiv

Etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III oder IV entwickeln trotz verbesserter Operationstechniken und adjuvanter Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin ein Rezidiv oder eine Tumorprogression.

Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von mehr als 12 Monaten haben ein längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit einem Frührezidiv. Deshalb profitieren diese Patientinnen eher von einer sekundären zytoreduktiven Chirurgie (Lichtenegger et al. 1998, Eisenkop et al. 2000, Thomssen et al. 2002, Harter et al. 2006).

In der chemotherapeutischen Behandlung von Patientinnen unterscheidet man platinrefraktäre (≤ 6 Monaten therapiefreies Intervall) und platinsensible (> 6 Monate therapiefreies Intervall) Ovarialkarzinome.

Platinrefraktäre Ovarialkarzinome sollten eine nicht-platinhaltige Monotherapie erhalten:

- Topotecan
- pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx)
- Paclitaxel (bei nicht mit Taxan vorbehandelten Patientinnen).

Platinsensible Ovarialkarzinome sollten mit Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und Gemcitabine behandelt werden (Parmar et al. 2002, Pfisterer et al. 2004, AGO Leitlinien 2006).

1.4. Nachsorge

Das Nachsorgeprogramm für Patientinnen nach Primärtherapie enthält vom 1. bis zum 3. Jahr alle 3 Monate:

- Anamnese, Beratung und psychologische Betreuung
- Körperliche und gynäkologische Untersuchung
- Sonografie.

Die Nachsorge umfasst neben diesem Programm die Prognoseaufklärung, Möglichkeiten von rehabilitativer Maßnahmen, Supportivtherapien (z.B. Diarrhö-Behandlung, Schmerztherapie) und wenn angezeigt, eine genetische Beratung im familiären Bereich bei Risikopatientinnen (Schröck et al. 2001, AGO Leitlinien 2006).

1.5. Fragestellungen und Zielsetzungen

- Wie war die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose und am Tag der Operation?
- Wie war die Häufigkeitsverteilung der operativen Maßnahmen?
- Welche postoperativen Komplikationen traten auf?
- Lässt sich ein typisches Tumorbefallmuster beschreiben?
- Wie hoch war die mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von Histologie, Grading, FIGO, Zweitkarzinom, Aszites, Lymphknotenbefall und postoperativer Tumorstase?
- Welche Prognosefaktoren sind relevant?
- Wie stellten sich die eigenen Ergebnisse im internationalen Literaturvergleich dar?

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Die retrospektive Studie umfasst 300 Patientinnen mit malignem Ovarialkarzinom, die im Universitätsklinikum Charité Campus Virchow Klinikum operiert wurden. Der Zeitraum erstreckt sich zwischen Januar 1989 bis Mai 2001. Insgesamt wurden 468 Operationen in die Datenbankstruktur aufgenommen. Die Daten wurden sowohl anhand des Krankenhausarchivs der Klinik, Archiv der Tumornachsorge der Ovar-Sprechstunde des Hauses Charité, Campus Virchow, als auch über das Archivlager Siemensstadt erfasst. Waren bereits extern präoperative Maßnahmen durchgeführt, wurden die entsprechenden Daten (z.B. Histologien, Operationsberichte) aus den jeweiligen externen Krankenhäusern angefordert.

2.2. Primär- und Rezidiveingriffe

Als Primäreingriff werden alle operativen Eingriffe bezeichnet, die im Rahmen der Erstdiagnose eines malignen Ovarialkarzinoms stattfanden. Es erfolgten bei einigen Patientinnen mehrere Operationen, demzufolge ist die Anzahl der Operationen höher als die der Patientinnen.

Wenn nach einem Ersteingriff ein weiterer Eingriff nötig war, wurden diese Operationen als Rezidiveingriffe bezeichnet.

2.3. Histologie

Die Histologie des Ovarialkarzinoms unterteilt sich nach Serov et al (1973) in:

- serös
- muzinös
- endometroid
- undifferenziert
- klarzellig

- Brenner-Tumor.

Die Bezeichnung papilläres Adenokarzinom wurde unter den serösen Histologien eingeordnet.

2.4. Grading

Aus den histologischen Berichten wurde die Grading-Einteilung I bis IV entnommen. Dabei zählte die Einteilung II-III zur Grading-Einteilung III.

- Grading I gilt als hochdifferenziert.
- GII als mittelmäßig.
- GIII als schlecht differenziert.
- GIV als unbekannte Differenzierung.

2.5. FIGO-Klassifikation

Die FIGO-Einteilung (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) unterteilt sich in drei Subkategorien: FIGO I, II, III (a, b, c) und IV (FIGO-Cancer Committee 1986).

Tabelle 1: FIGO-Einteilung

FIGO	Befund
I	Tumor begrenzt auf Ovarien
II	Tumor breitet sich im Becken aus
IIIa	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
IIIb	Makroskopische Peritonealmetastasen $\leq 2\text{cm}$
IIIc	Peritonealmetastasen $> 2\text{cm}$ und/ oder Regionäre Lymphknotenmetastasen
IV	Fernmetastasen

Mitunter musste anhand der TNM-Zuordnung, Operationsberichten und klinischen Befunden die FIGO-Klassifikation der Patientinnen (Primäroperationen) eingeteilt werden.

2.6. Tumorbefall

Für die Zusammenstellung des Tumorbefalles dienten die Operationsdokumente der Operateure und der histopathologische Befund der Klinik für Pathologie. Hierbei wurden folgende Organe bzw. Organstrukturen berücksichtigt: Omentum, Vaginalstumpf, Douglas-Raum, Beckenwand, Uterus, Blase, Ureter, Bursa omentalis, Pankreas, Magen, Zwerchfell, Bauchwand, Dünn- und Dickdarm, Milz, Mesenterium und das Peritoneum.

Ein Organ galt als befallen, wenn mindestens die Serosa befallen war. Eine diffuse Peritonealkarzinose wurde als Befall an mindestens zwei verschiedenen Lokalisationen des viszeralen und/oder parietalen Blattes definiert.

Im Juli 2000 wurde eine übersichtliche Checkliste entworfen, in der jeder Operateur seine operativen Eingriffe, Tumorbefall und verbliebenen Tumorrest an der jeweiligen Patientin dokumentieren konnte (Sehouli et al. 2003).

2.7. Interdisziplinarität

Operationen, die in Zusammenarbeit mit Abdominalchirurgen und/oder Urologen stattfanden wurden als interdisziplinären Eingriff in der Datenbank erfasst.

2.8. Aszites

Aus den Operationsdokumenten ließ sich das Vorhandensein von Aszitesflüssigkeit folgendermaßen in die Datenbank eintragen:

- >500 ml
- ≤ 500 ml
- kein Aszites

- keine Angaben.

2.9. Operative Maßnahmen

Jeder Eingriff der einzelnen Operationen wurde von den zuständigen Operateuren in den Operationsberichten eingetragen. Folgende operative Eingriffe wurden in der Dokumentation berücksichtigt:

- Hysterektomie
- Adnektomie
- Omentektomie
- Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- Dünn- und Dickdarmresektion
- Anus praeter, Ileostoma, Pouch
- Metastasenentfernung im Bereich des Zwerchfells, Leber, Bursa omentalis, Pankreas, Bauchdecken
- Nephrektomie, Splenektomie, Magenteil-, Leberteil-, Blasenteilresektion, Appendektomie

2.10. Lymphknotenstatus

Die Lymphknoten wurden sowohl nach Anzahl der exstirpierten und befallenen Lymphknoten, als auch nach deren Lokalisation zugeordnet. Die anatomische Grenze war die Linea terminalis des kleinen Beckens.

Zu den pelvinen Lymphknoten zählten:

- Nodi lymphatici iliaci communes
- Nodi lymphatici iliaci externi
- Nodi lymphatici iliaci interni
- Fossa obturatoriae
- Nodi lymphatici interiliaci.

Als paraaortale Lymphknoten zählten:

- Nodi lymphatici paraaortales
- Nodi lymphatici interaorticocavales
- Nodi lymphatici mesenterici superiores et inferiores
- Nodi lymphatici bifurcatio aortae
- Nodi lymphatici paracavales
- Nodi lymphatici infrarenales.

2.11. Metastasen und Zweitkarzinom

Bei der Metastasierung des Ovarialkarzinoms wurde das invasive Wachstum in die Leber, Peritoneum, Lunge, Gehirn, Haut, Knochen und Pleura berücksichtigt.

Als Zweitkarzinom kamen hauptsächlich Mamma- und Uteruskarzinom in Frage. Gastrointestinale oder Vulvakarzinom wurden als „Sonstige“ zusammengefasst.

2.12. Postoperativer Tumorrest

Zur Beschreibung des postoperativen Tumorrestes wurden die Operationsberichte herangezogen. Der Tumorrest wurde als Diameter des größten verbliebenen Tumorrestes in situ definiert. Unterschieden wurden:

- makroskopische Tumorfreiheit
- postoperativer Tumorrest ≤ 2 cm
- postoperativer Tumorrest > 2 cm
- keine Angaben.

2.13. Postoperative Komplikationen und Liegedauer

Postoperative Komplikationen waren Komplikationen, die nach der Operation (einschließlich bis zum 30. Tag nach OP) auftraten. Zu den

Komplikationen zählten: Thrombose, Embolie, Wundinfektion, Abszess, Fistel, Pneumonie, Sepsis, Kurzdarmsyndrom, Anastamoseninsuffizienz, Ileus, Relaparotomie, Platzbauch, Peritonitis, neurologische Störungen, Nachblutungen, lymphatische Komplikationen, Niereninsuffizienz, Harnwegsinfekt, Nierenversagen, Narbenhernie und Tod nach 30 Tagen postoperativ.

Die postoperative Liegedauer berechnete sich vom Operationstag bis zur Entlassung aus der Klinik.

2.14. Chemotherapie

Bei der Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden für die first-, second- und third-line-therapie hauptsächlich fünf Substanzen berücksichtigt: das Alkylanz Cyclophosphamid, die platinhaltigen Substanzen Cisplatin und Carboplatin, Paclitaxel, Etoposid, Topotecan und das Antimetabolit Gemcitabin. Als Kombination waren Carboplatin und Cyclophosphamid, Paclitaxel und Carboplatin oder Topotecan und Gemcitabine, aufgrund der damaligen experimentellen Therapieansätze eine Phase III-Studie, zugelassen. Zusätzlich zur Art der Chemotherapie wurden die Anzahl der Zyklen und die Dauer der verabreichten Zyklen in die Datenbankstruktur aufgenommen. Abgelehnte Chemotherapien oder keine Chemotherapien wurden gesondert vermerkt.

2.15. Nachbeobachtung

Der Zustand und der weitere Krankheitsverlauf der Patientinnen, die nach dem Krankenhausaufenthalt in der Tumornachsorge der Charité Campus Virchow-Klinikum betreut wurden, ließ sich anhand der jeweils angelegten Akten im Virchow ermitteln. Von den Patientinnen, die nicht in der Nachsorgesprechstunde waren, wurde telefonisch bei der Patientin selbst, bei den Angehörigen oder beim zuständigen niedergelassenen Hausarzt der Zustand der Patientin erfragt. Bei 15 Patientinnen konnte erst nach schriftlichem Anfragen beim Landeseinwohnermeldeamt Auskunft über das Sterbedatum erlangt werden.

2.16. Statistische Auswertung

Der Schwerpunkt der Arbeit lag in der Darstellung von Häufigkeiten, Medianen und Mittelwerten bei normalverteilten Größen der klinischen Ergebnisse.

Das SPSS-Programm diente zur statistischen Auswertung, graphischer Darstellung und Datenerfassung. Als Auswertmethoden wurden zum Vergleich zweier Teilstichproben Vierfeldertafel eingesetzt. Für die Aussage zur Signifikanz wurde der Chi-Square-Test nach Pearson oder Fisher's exakter Test verwendet. Zum Vergleich für Variablen mit Rangcharakter wurde der Median berechnet. Unterschiede zwischen Medianwerten wurden mit dem U-Test nach Mann-Whitney Wilcoxon geprüft.

Als statistisch signifikant betrachteten wir zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeiten, die $p < 0,05$ waren. Die berechneten Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) wurden stets angegeben, um dem Leser die Anwendung einer eigenen Signifikanzschränke zu ermöglichen.

Zur Durchführung einer multivariaten Analyse wurde das Regressionsmodell nach Cox verwendet.

Bei der Analyse der Überlebenszeit zur Abschätzung des Therapieerfolges wurde der Zeitraum zwischen Operationstag und dem letzten Kontakt eingesetzt. Dazu wurden die medianen Überlebenszeiten, 5 - und 10 - Jahresüberlebensraten, immer mit 95% - Konfidenzintervallen berechnet. Die Überlebenszeiten der Patientinnen wurden nach der Methode von Kaplan-Meier analysiert. Dabei wurde der Tod der Patientin infolge des Tumorleidens als unzensiertes Ereignis gewertet. Die Überlebensunterschiede wurden dann unter der Verwendung des Log-Rank-Testes geprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenübersicht

Zunächst eine Darstellung des Patientenkollektivs in Form einer Tabelle:

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Patientinnenanzahl	300	
Anzahl der Operationen	365	
Primäreingriffe	214	
Rezidiveingriffe	151	
Alter	Prämenopausal (n≤55 J.): n=66 (22%) Postmenopausal (n>55 J.): n=234 (78%)	
Histologie	Serös n=204 (68%) Muzinös n=21 (7%) Endometroid n=33 (11%) Sonstige n=42(14%)	
Grading n=228 (76%) Keine Grading-Angaben: n=72 (24%)	I n=18 (7,9%) II n=61 (26,8%) III n=147 (64,5%) IV n=2 (0,9%)	
FIGO n=209 (70%) Keine FIGO-Einteilung: n=91(30%)	I n=18 (8,4%) II n=5 (2,4%) III n=151 (70,6%) IV n=35 (16,4%)	
Aszites	Primäreingriffe	Rezidiveingriffe
	Kein Aszites	n=58 (38,5%)
	≤500ml	n=0 (0%)
	>500ml	n=7 (4,6%)
	Keine Angaben	n=86 (56,7%)
	n=63 (29,4%)	
	n=17(7,9%)	
	n=47(2,2%)	
	n=40 (18,7%)	

Lymphknotenbefall		Primäreingriffe	Rezidiveingriffe
	N0	n=58 (27,1%)	n=29 (19,2%)
	N1	n=83 (38,8%)	n=47 (31,1%)
	Nx	n=73 (34,1%)	n=75 (49,7%)
Postoperativer Tumorrest		Primäreingriffe:	Rezidiveingriffe:
	Mak. tumorfrei	n=90 (42,1%)	n=38 (25,2%)
	≤2cm	n=86 (40,2%)	n=30 (19,9%)
	>2cm	n= 31(14,5%)	n=7 (4,6%)
	Keine Angaben	n= 7(3,3%)	n=76 (50,3%)
Zweitkarzinom		Primäreingriffe:	Rezidiveingriffe:
	Nein	n=192 (89,7%)	n=139 (92,1%)
	Ja	n= 22 (10,3%)	n=12 (7,9%)
Chemotherapie		Primäreingriffe:	Rezidiveingriffe:
	platinhaltig	n=155 (72,4%)	n=79 (52,3 %)
	Nicht-platinhaltig	n=48 (22,4%)	n=68 (45,0%)
	Keine	n=8 (3,7%)	n=3 (2,0%)
	Abgelehnt	n=3 (1,4%)	n=1 (0,7%)

3.2. Altersverteilung

Der Mittelwert zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 57,7 Jahren, der Altersmedian lag bei 57,9 Jahren, die jüngste Patientin war 20 Jahre alt und die Älteste 88 Jahre alt.

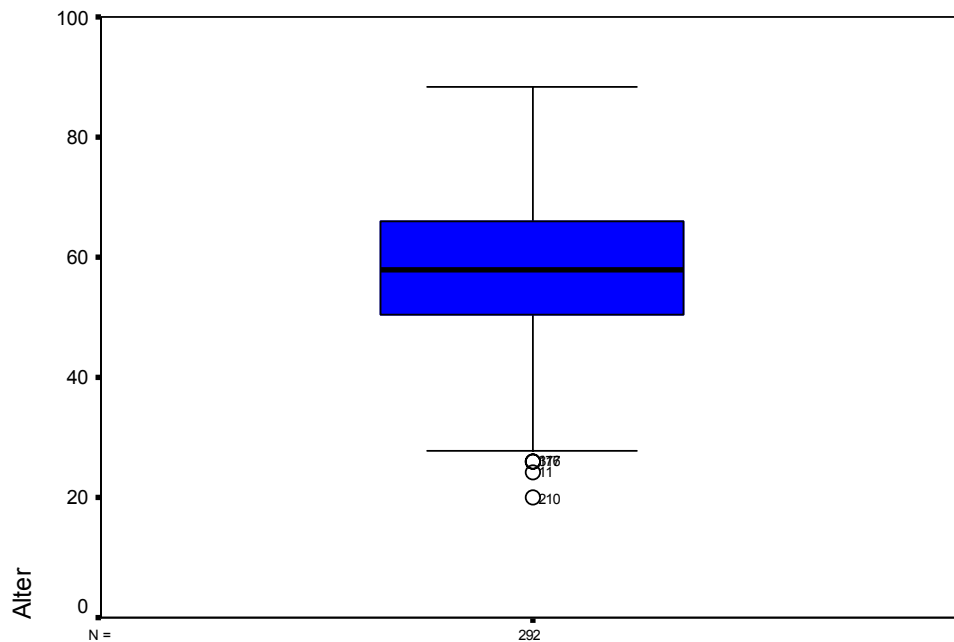


Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose

Patientinnen mit einem Rezidiv hatten einen Altersmedian von 59,8 Jahren. Die jüngste Patientin, bei der ein Rezidiv festgestellt wurde, war 20 Jahre alt und die Älteste 85 Jahre alt.

Der Anteil von Patientinnen im Alter von weniger und 55 Jahren (prämenopausal) machte 66 Patientinnen (22%) aus, wohingegen Patientinnen, die älter als 55 Jahre waren (postmenopausal), einen Anteil von 234 Patientinnen ausmachten (78%).

In der Rezidivsituation hatten die Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation einen Altersmedian von 59,3 Jahren. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt und die Älteste 83 Jahre alt.

3.3. Primär- und Rezidiveingriffe

Von insgesamt 365 Eingriffen waren 214 Fälle Primäreingriffe, das entspricht 58,6% und 151 Rezidiveingriffe, was 41,4% der Fälle ausmacht.

Tabelle 3: Primär- und Rezidiveingriffe im Virchow-Klinikum

	Häufigkeit	%
Primär	214	58,6
Rezidiv	151	41,4
Gesamt	365	100

3.4. Rezidivfreies Intervall

Innerhalb der ersten 6 Monate nach der Erstopoperation erkrankten 17 Patientinnen (7,9%) an einem Rezidiv. 67 (32,2%) Patientinnen entwickelten ein Rezidiv des Ovarialkarzinoms nach 6 Monaten.

3.5. Zeitliche Entwicklung der Operationszahlen

Insgesamt ließen sich 365 Operationen im Virchow-Klinikum ermitteln. Davon waren 214 Primäreingriffe und 151 Rezidiveingriffe. Der Zeitraum belief sich von 1989 bis 2002.

Das folgende Balkendiagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung der Operationen bezogen auf den Erhebungszeitraum:

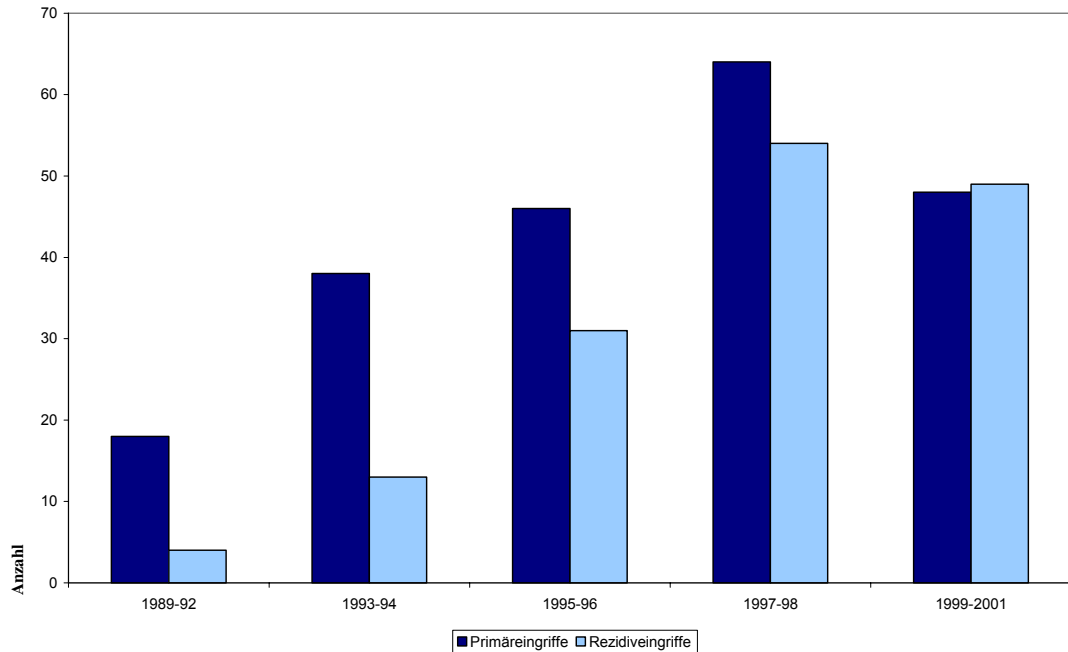


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Operationen

Von 1989 bis 1990 fanden 18 Primäroperationen (8,4%) und 4 Rezidivoperationen (2,6%) statt, von 1993 bis 1994 erhöhte sich die Zahl der Primäreingriffe auf 38 (17,8%) und auch der Rezidiveingriffe auf 13 (8,6%). 1995 bis 1996 fanden 46 Primäroperationen (21,5%) und 31 Rezidivoperationen (20,5%) statt. Die höchste Anzahl von Operationen waren 1997 bis 1998 zugegen. Hier waren 64 Primäreingriffe (29,9%) und 54 Rezidiveingriffe (35,8%), das sind insgesamt 118 Operationen (32,5%) in einem Jahr. 1999 bis 2000 erniedrigte sich die Anzahl der Primäroperationen auf 48 (22,4%) und die der Rezidivoperationen auf 49 (32,4%).

3.6. Operative Maßnahmen

Zu den operativen Maßnahmen wurden folgende Eingriffe gezählt: Hysterektomie, Adnektomie, Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphknotenexstirpation, Dünn- und Dickdarmresektion, Anus praeter, Ileostoma, Pouch, Metastasenentfernung im Bereich des Zwerchfelles, Leberserosa, Bursa omentalis, Pankreas und Bauchdecken, Nephrektomie, Splenektomie, Magenteil-, Leberteil-, Blasenteilresektion und Appendektomie.

Bei den Primäreingriffen ist an vorderster Stelle die Adnektomie n=195 (91,1%), Omentektomie n=188 (87,9%), Hysterektomie n=153 (71,5%), wobei der Zustand nach Hysterektomie bei n= 13 (6,1%) der Frauen vorgefunden wurde. Nach den Hysterektomie kamen als operative Maßnahmen die pelvine n=132 (61,7%) und paraaortale n=122 (57,0%) Lymphknotenexstirpation. Dann folgt mit n=37 (17,3%) die Dickdarmresektion und mit n=30 (14,0 %) die Dünndarmresektion.

Bei den Rezidiveingriffen führt an erster Stelle die paraaortale Lymphknotenexstirpation n=54 (69,2%) gefolgt von der pelvinen Lymphknotenexstirpation n=46 (59,0%). Dann folgen Dickdarmresektion mit n=42 (53,8%), Omentektomie mit n=41 (52,6%) und Dünndarmresektion mit n=29 (37,2%).

Zum Bereich Sonstiges zählen: Anus praeter (Primäreingriff: n=8 und Rezidiveingriff n=3), Ileostoma (P: n=3/ R: n=3), Pouch (P: n=1/ R: n=1), Zwerchfellmetastasenentfernung (P: n=3/ R: n=7), Leberserosametastasenentfernung (P: n=5/ R: n=9), Metastasenentfernung im Bereich Bursa omentalis und Pankreas (P: n=1/ R: n=2), Bauchdeckenmetastasenentfernung (P: n=8/ R: n=11), Infrarotkontaktkoagulation (P: n=21/ R: n=22), Depertonealisierung (P: n=6/ R: n=11), und Nephrektomie (P: n=1/ R: n=1), Magenteil- (P: n=2/ R: n=2), Leberteil- (P: n=1/ R: n=3), Blasenteilresektion (P: n=0/ R: n=3), Splenektomie (P: n=2/ R: n=3), Appendektomie (P: n=13/ R: n=5), Tumorexstirpation (P: n=10/ R: n=16), Tumordebulking (P: n=24/ R: n=14), Zustand nach Hysterektomie (P: n=13/ R: n=9), Zustand nach Adnektomie (P: n=5/ R: n=9) und laparoskopischer Eingriff (P: n=2/ R: n=0).

Nicht-kontinuitätserhaltende Maßnahmen kamen bei n=51 Eingriffen vor, bei denen eine Darmresektion stattgefunden hat. Einen Anus praeter oder Ileostoma erhielten n=40 (78,4%) Patientinnen, wenn der Darm reseziert wurde. Eine Pouch erhielten n=11 (21,5%) Frauen.

Die folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über das Operations-Management:

Tabelle 4: Operationsmethoden

Operationsmethoden	Primär	%	Rezidiv	%	Gesamt
Hysterektomie	153	71,5	2	2,6	155
Adnektomie	195	91,1	3	3,8	198
Omentektomie	188	87,9	41	52,6	229
Pelvine Lymphknoten- Exstirpation	132	61,7	46	59,0	178
Paraaortale Lymphknoten- Exstirpation	122	57,0	54	69,2	176
Dünndarmresektion	30	14,0	29	37,2	59
Dickdarmresektion	37	17,3	42	53,8	79
Sonstiges	131	61,2	139	51,5	270

3.7. Histologie

An erster Stelle stehen die serösen Ovarialkarzinome (68%), danach folgen endometroide (11%), muzinöse (7%), undifferenzierte (6%) und klarzellige (2%) Ovarialkarzinome.

In den Bereich „Sonstiges“ fallen ein mesenchymaler, zwei Sinustumoren, ein Brenner-Tumor und 14 Fälle, die nicht klassifiziert wurden.

Tabelle 5: Histologie

Histologie	Anzahl (n=300)	%
Serös	204	68%
Endometroid	33	11%
Muzinös	21	7%
Undifferenziert	18	6%
Klarzellig	6	2%
Sonstiges	18	6%

3.8. Grading

Die schlecht differenzierten Ovarialtumoren (G III) kamen mit 64,5% am häufigsten vor, wobei Grading III auch II-III mit n=62 (27,2%) beinhaltet.

Danach folgen Grading II mit 26,8%, Grading I mit 7,9% und Grading IV mit 0,9%. Bei n=72 (24%) keine Grading-Einteilung dokumentiert werden.

Tabelle 6: Grading

Grading	Anzahl (n=228)	%
I	18	7,9
II	61	26,8
III	147	64,5
IV	2	0,9

3.9. FIGO-Einteilung

Die FIGO-Einteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird in Abbildung 4 aufgezeigt. An erster Stelle stand FIGO-Stadium III mit 151 Patientinnen (70,6%).

Stadium I war mit n=18 Patientinnen (8,4%) vertreten, Stadium II mit n=5 (2,4%) und Stadium IV mit n=35 Patientinnen (16,4%). Es wurden keine FIGO-Einteilung bei n=91 (30%) dokumentiert.

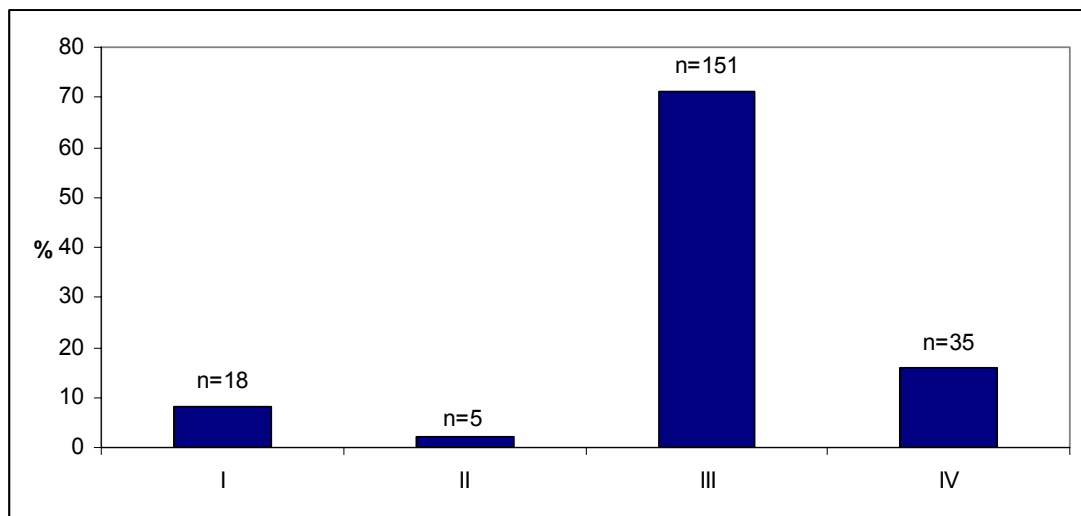


Abbildung 3: FIGO-Klassifikation (n=209)

3.10. Tumorbefallmuster

Die Zuordnung des Tumorbefalles erfolgte sowohl anhand einer systematischen Liste von Organen, die vom Operateur postoperativ angekreuzt wurden, als auch auf Basis von histopathologischen Befunden.

Zu den häufigsten Tumorlokalisationen zählten bei den Primäreingriffen mit 76,2% das Peritoneum, mit 52,3% der Dickdarm und mit 43,9% das Zwerchfell.

Bei den Rezidiveingriffen konnte am häufigsten im Peritoneum (65,4%), im Dickdarm (64,1%) und im Dünndarm (44,9%) ein Tumorbefall beobachtet werden.

Folgende Abbildung 6 zeigt einen Überblick über alle befallenen Organstrukturen der Patientinnen:

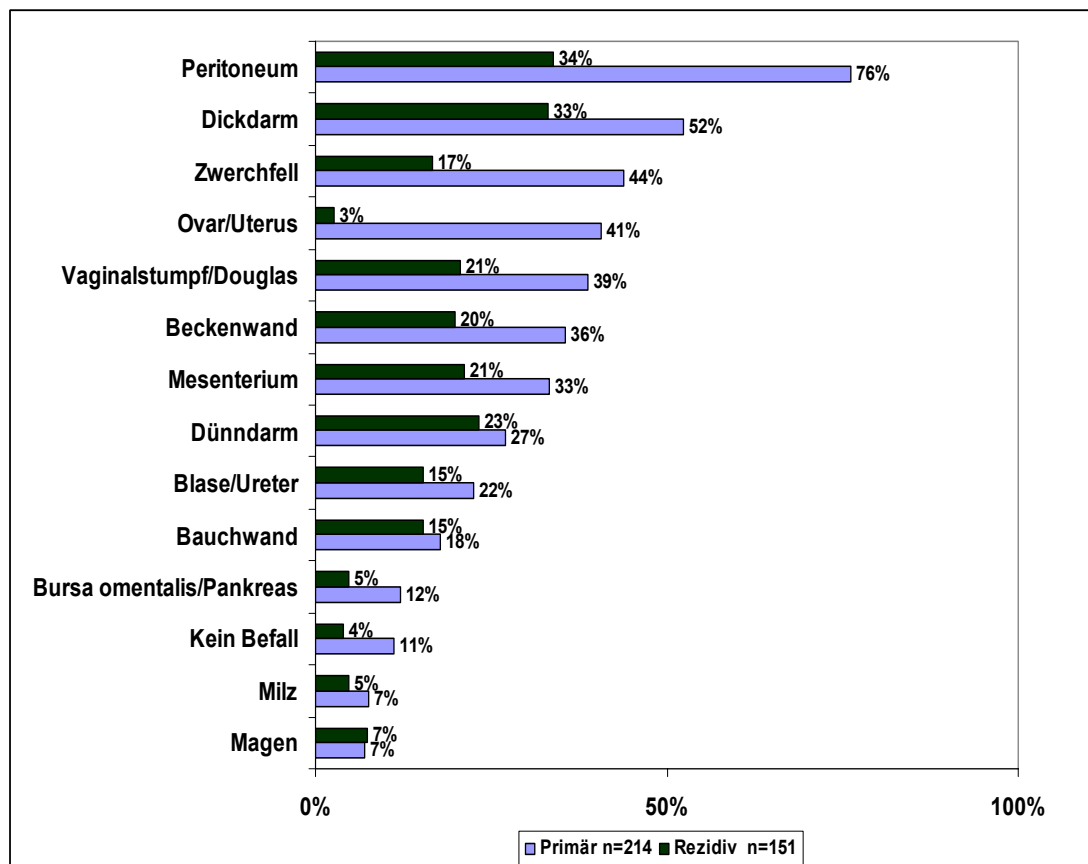


Abbildung 4: Organbefall bei Primär- und Rezidiveingriffen

Zum Unterbauch zählten Vaginalstumpf/Douglas, Beckenwand, Ovar/Uterus und Blase/Ureter. Zum Oberbauch zählten Bursa omentalis/Pankreas, Magen, Zwerchfell, Bauchwand, Dünndarm, Dickdarm, Milz, Mesenterium und Peritoneum.

Am häufigsten war bei den Primäroperationen sowohl der Unterbauch als auch der Oberbauch befallen mit n=148 (69%). Dann folgt der Oberbauchbefall mit 26 (12%) Patientinnen. In der Abbildung 6 kann man bei den Patientinnen mit einem Rezidiv erkennen, dass am häufigsten hier auch der Befall sowohl im Oberbauch als auch im Unterbauch vorlag (n=82 (54%)). An zweiter Stelle war bei 34 Patientinnen (23%) nur der Oberbauch befallen.

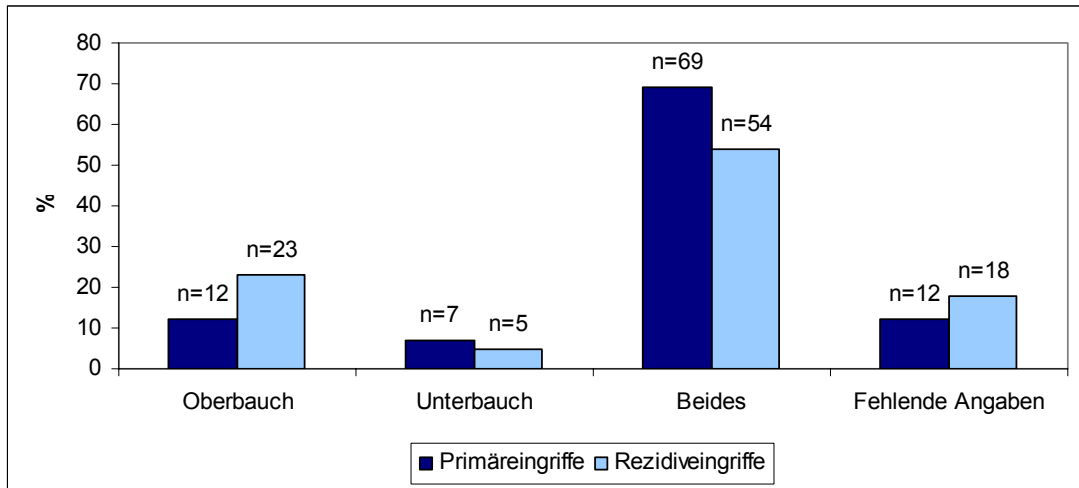


Abbildung 5: Ober- und Unterbauchbefall

Der Darm war bei 48 Primäroperationen (22,4%) und bei 45 Rezidivoperationen (30%) befallen.

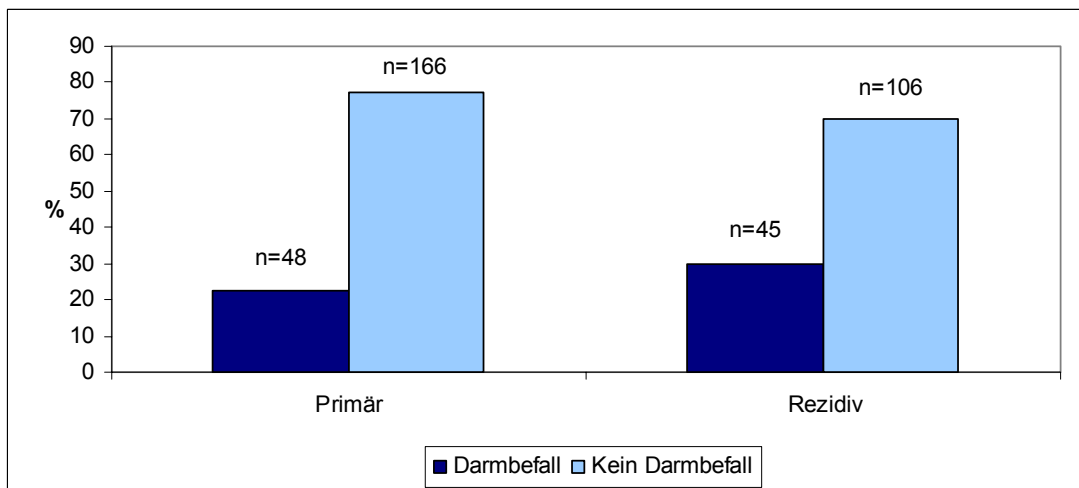


Abbildung 6: Darmbefall bei Primär- und Rezidiveingriffen

3.11. Lymphknotenbefall

Bei den durchgeführten Lymphonodektomien hatten n=83 (38,8%) Patientinnen beim Primäreingriff mindestens einen Lymphknotenbefall (N1). Keinen Lymphknotenbefall (N0) hatten n=58 (27,1%) Patientinnen bei Primäreingriffen und unbekanntem Lymphknotenbefall (Nx) n=73 Patientinnen (34,1%). Bei den Rezidiveingriffen war N0 mit n=29 (19,2%), N1 mit n=47 (31,1%) und Nx mit n=75 (49,7%) vertreten.

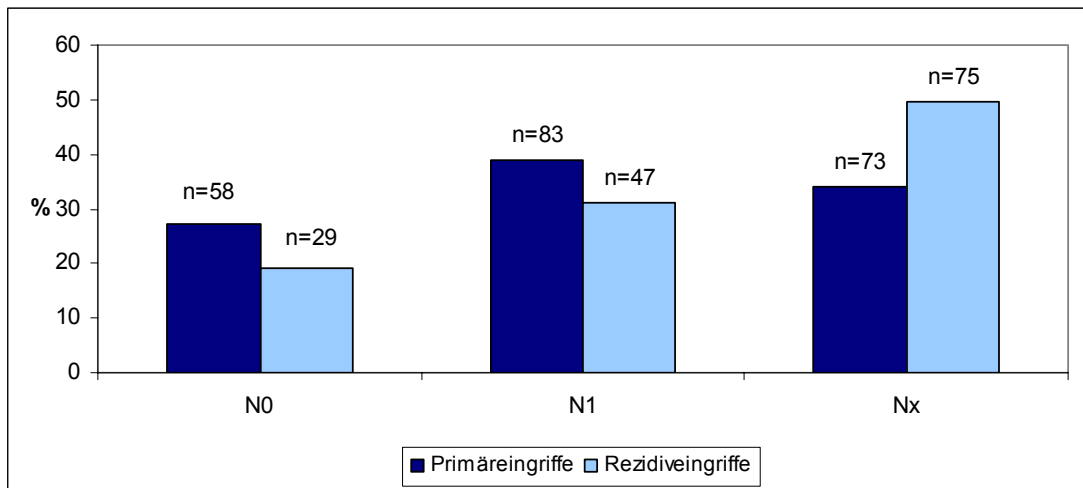


Abbildung 7: Lymphknotenbefall

3.12. Aszites

Bei den Primäreingriffen wurde in 29,4% (n=63) kein Aszites beobachtet, danach folgten >500 ml (7,9% mit n=47) und ≤500 ml (2,2% mit n=17). Bei n=40 (18,7%) wurde Aszites nicht dokumentiert.

Kein Aszites (38,4% mit n=58) stand auch bei den Rezidiveingriffen an erster Stelle und >500ml (4,6% n=7) an zweiter Stelle. ≤500ml wurde bei keinem Rezidiveingriff festgestellt. Bei n=86 (56,7%) wurde Aszites nicht dokumentiert.

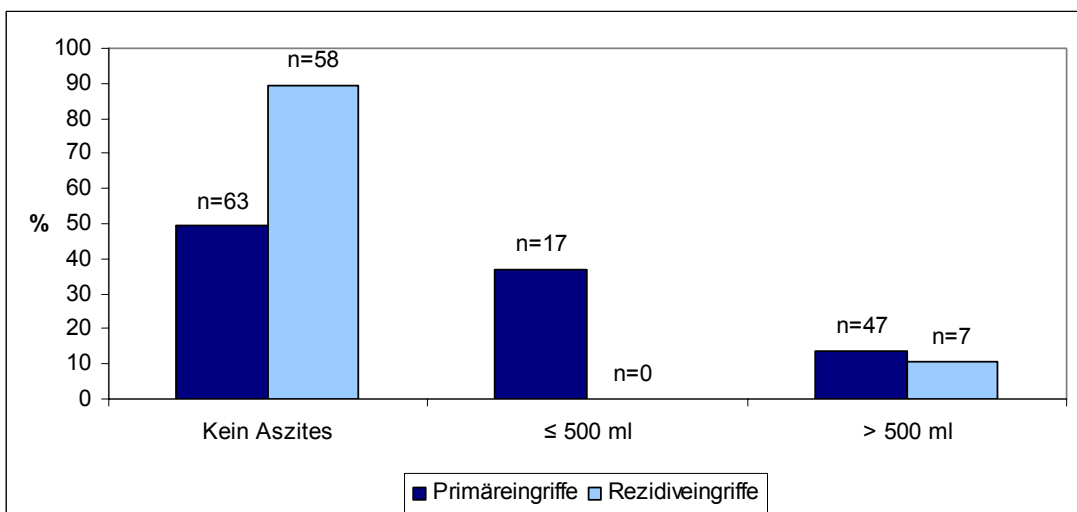


Abbildung 8: Aszites

3.13. Interdisziplinarität

Interdisziplinär erfolgten in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Charité, Campus Virchow 57,5 % Primäreingriffe und 83,4% Rezidiveingriffe.

Tabelle 7: Interdisziplinarität

Interdisziplinarität	Primär	%	Rezidiv	%	Gesamt	%
Ja	123	57,5	126	83,4	249	68,4
Nein	91	42,5	25	16,6	116	31,8
Gesamt	214	100	151	100	365	100

3.14. Postoperativer Tumorrest

Bei Primäreingriffen konnte in 43,5% (n=90) Tumorfreiheit erzielt werden. Ein Tumorrest, dessen größter verbliebener Durchmesser ≤ 2 cm eingestuft wurde, wurde zu 41,5% (n=86) belassen und ein Tumorrest >2 cm zu 15,0% (n=31). Nicht berücksichtigt wurden 7 Patientinnen (3.3%), bei denen keine detaillierten Angaben gemacht wurden.

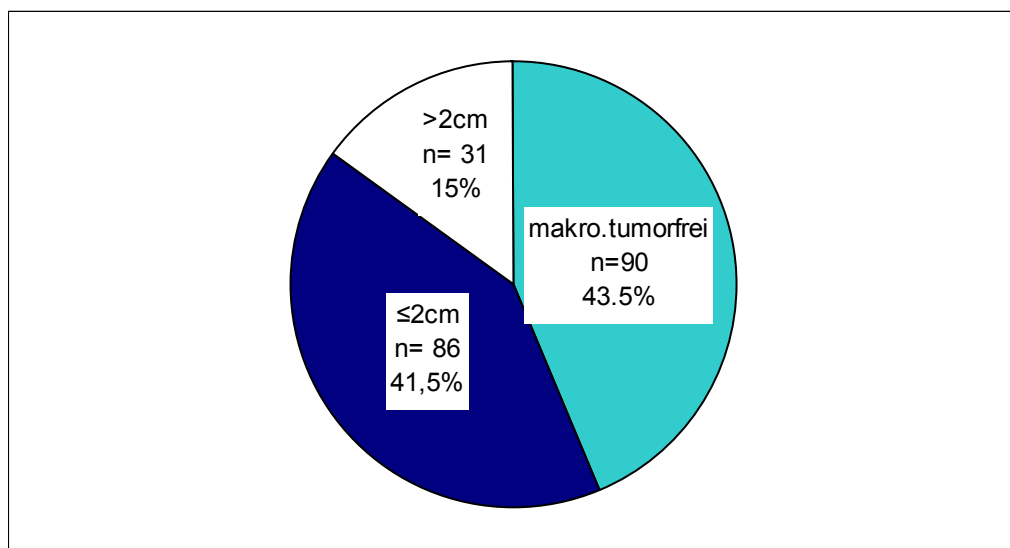


Abbildung 9: Postoperativer Tumorrest bei Primäreingriffen

Makroskopisch tumorfrei waren bei den Rezidiveingriffen 40,8% (n=38), ≤ 2 cm zu 45,1% (n=30) und > 2 cm bei 14,1% (n=7). Nicht berücksichtigt wurden 76 (50,3%) Patientinnen, da hier die Angaben zum postoperativen Tumorrest fehlten.

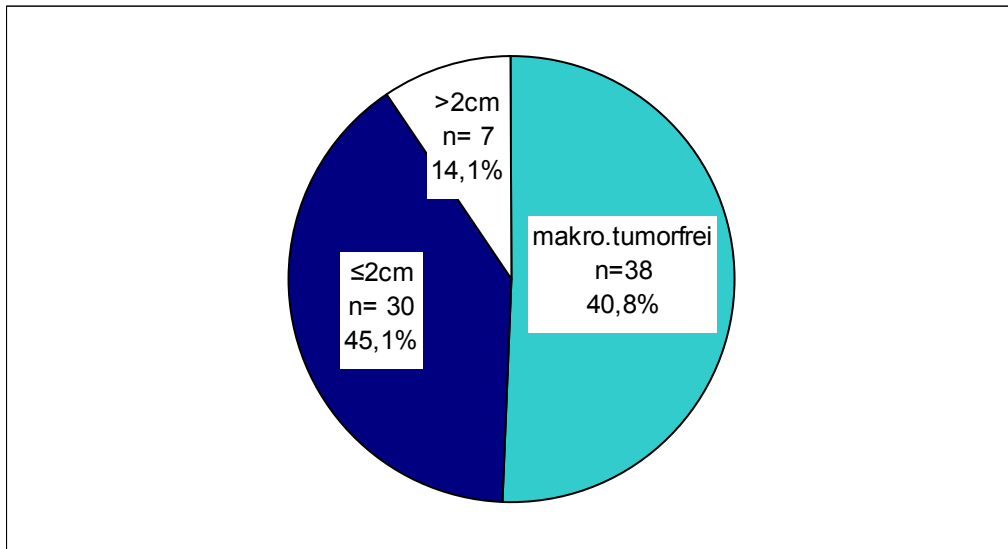


Abbildung 10: Postoperativer Tumorrest bei Rezidiveingriffen

3.15. Zweitkarzinom

Am häufigsten mit 90,7% bestand kein Zweitkarzinom in der Anamnese zusätzlich zu dem Ovarialkarzinom. Darauf folgten die gynäkologischen Karzinome: Mammakarzinom mit 3,3%, Korpuskarzinom mit 1,9% und Zervixkarzinom mit 1,6%.

Tabelle 8: Zweitkarzinome

	Primär	Rezidiv	Gesamt
Kein Zweitkarzinom	192 (89,7%)	139 (92,1%)	331 (90,7%)
Mammakarzinom	9 (4,2%)	3 (2,0%)	12 (3,3%)
Korpuskarzinom	6 (2,8%)	1 (0,7%)	7 (1,9%)
Kolonkarzinom	1 (0,5%)	1 (0,7%)	2 (0,5%)
Zervixkarzinom	3 (1,4%)	3 (2,0%)	6 (1,6%)
Sonstige Karzinome	3 (1,4%)	4 (2,6%)	7 (1,9%)
Gesamt	214 (100%)	151 (100%)	365 (100%)

3.16. Postoperative Komplikationen

Einen postoperativen komplikationslosen Operationsverlauf wurde bei 244 (83,0%) Primäreingriffen und in 141 (81,0%) Rezidiveingriffen dokumentiert.

Postoperative Komplikationen, die einschließlich bis zum 30. Tag nach der Operation auftraten, kamen bei 17% der Primäreingriffe und bei 19% der Rezidiveingriffe vor (s. auch Tabelle 12).

Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen bei den Primäreingriffen die lymphatischen Komplikationen, wie z.B. Lymphozele (3,1%), Nachblutungen (2,4%), Relaparotomie (1,7%) und Fistelbildung (1,7%). 2 Patientinnen verstarben postoperativ, aufgrund des Ovarialkarzinoms.

Bei den Rezidiveingriffen gehören zu den häufigsten Komplikationen die Fistelbildung (5,2%), Pneumonie (2,3%), Thrombose (2,3%), Relaparotomie (2,3%) und 4 Patientinnen verstarben postoperativ an ihrem Grundleiden (2,3%).

Tabelle 9 : Postoperative Komplikationen

OP-Komplikationen	Primär	%	Rezidiv	%	Gesamt	%
Keine	244	83,0	141	81,0	385	82,3
Lymphatische Kompl.	9	3,1	0	0,0	9	1,9
Nachblutung	7	2,4	2	1,1	9	1,9
Relaparotomie	5	1,7	4	2,3	9	1,9
Fistel	5	1,7	9	5,2	14	3,0
Ileus	4	1,4	2	1,1	6	1,3
Wundinfektion	4	1,4	1	0,6	5	1,1
Thrombose	4	1,4	4	2,3	8	1,7
Harnwegsinfekt	3	1,0	2	1,1	5	1,1
Narbenhernie	3	1,0	0	0,0	3	0,6
Embolie	3	1,0	1	0,6	4	0,9
Sepsis	2	0,7	0	0,0	2	0,4
Kurzdarmsyndrom	2	0,7	3	1,7	5	1,1
Peritonitis	2	0,7	1	0,6	3	0,6
Niereninsuffizienz	2	0,7	3	1,7	5	1,1
Mortalität	2	0,7	4	2,3	6	1,3
Abszess	1	0,3	0	0,0	1	0,2
Pneumonie	1	0,3	4	2,3	5	1,1
Platzbauch	1	0,3	1	0,3	2	0,4
Neurologische Störungen	1	0,3	1	0,6	2	0,4
Nierenversagen	1	0,3	1	0,6	2	0,4
Anastamoseninsuffizienz	0	0,0	1	0,6	1	0,2
GESAMT	294	100	174	100	468	100

3.17. Postoperative Liegedauer

Der Mittelwert der postoperativen Liegedauer bei den Primäreingriffen im Virchow-Klinikum lag bei 20,5 Tagen. Der Median bei 19,0 Tagen. Die Patientin mit der kürzesten Liegezeit lag 6 Tage nach der Operation im Krankenhaus und mit der längsten Liegezeit 58 Tage.

Bei den Rezidiveingriffen war der Mittelwert bei 21,0 Tagen, der Median bei 18,0 Tagen. Eine Patientin erlag ihrer Karzinomerkrankung einen Tag nach der Rezidivoperation. Die längste Liegezeit lag bei 77 Tagen.

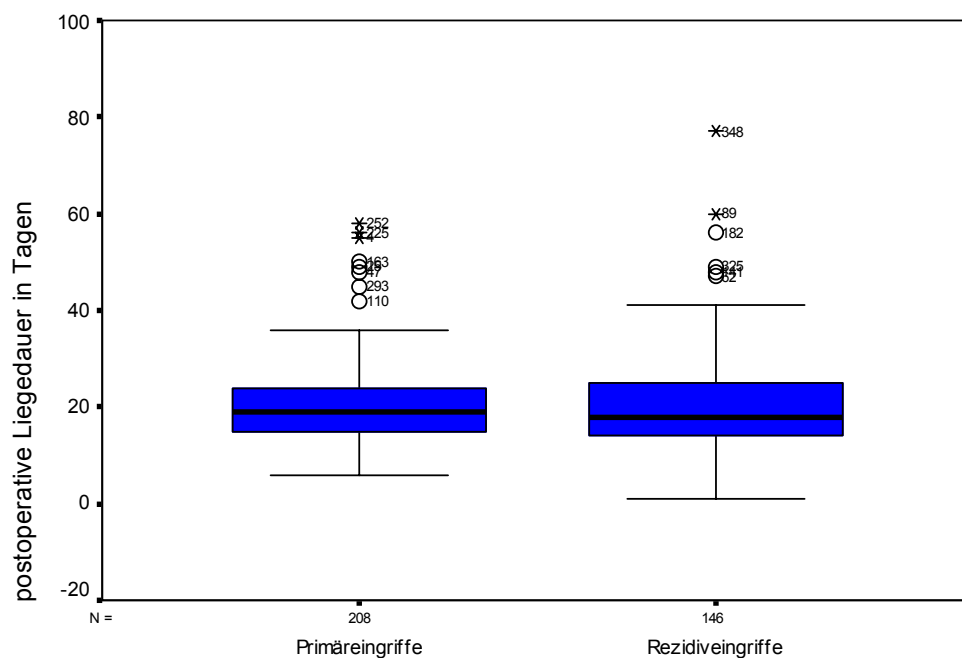


Abbildung 11: Postoperative Liegezeit

3.18. Korrelationen mit Prognosefaktoren

In der vorliegenden Tabelle 10 werden Primäreingriffe und Rezidiveingriffe getrennt, jeweils der Befall im Oberbauch, Unterbauch, Peritoneum, Bursa omentalis und der Befall in den Lymphknoten in Korrelation mit dem Alter der Patientinnen, mit den operativen Maßnahmen, der Histologie, Grading, FIGO - Einteilung, Aszites, Interdisziplinarität, Lymphknotenstatus, Metastasen, Zweitkarzinom, postoperativer Tumorrest und mit den postoperativen Komplikationen gesetzt.

Die Grading-Klassifikation (I und II/ III) der Patientinnen korrelierte nicht signifikant mit den untersuchten Faktoren (Oberbauch, Unterbauch, Peritoneum, Bursa omentalis und Lymphknoten).

Wenn bei Patientinnen Aszites während der Operation vorgefunden wurde ($\leq 500\text{ml}$ oder $> 500\text{ml}$), dann wurde auch häufiger ein Unterbauchbefall ($p=0,05$ bei den Primäreingriffen) und auch ein Befall des Peritoneums ($p=0,05$ bei Primäreingriffen und $p=0,04$ bei Rezidiveingriffen) festgestellt.

Bei einem Befall des Oberbauches waren mit der Wahrscheinlichkeit von $p=0,03$ die Lymphknoten befallen. Wenn der Unterbauch bzw. das Peritoneum befallen waren, dann war auch mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit ($p<0,00001$) die Lymphknoten befallen.

Wenn der Oberbauch befallen war, war auch mit 90,8% Wahrscheinlichkeit bei den Primäreingriffen ($p<0,00001$) und mit 91,1% Wahrscheinlichkeit bei den Rezidiveingriffen ($p=0,01$) der Unterbauch befallen.

Die Korrelation des postoperativen Tumorrestes (makroskopisch tumorfrei- $\leq 2\text{cm}/>2\text{cm}$) mit dem Befall der untersuchten Organe (Oberbauch, Unterbauch, Peritoneum, Bursa omentalis, Lymphknoten) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in allen Fällen.

Zusätzlich zu diesen Korrelationen wurde das rezidivfreie Intervall in Korrelation mit verschiedenen Faktoren untersucht. Dabei zeigte sich, dass keine der untersuchten Faktoren (Histologie, Grading, Lymphknotenstatus, Organbefall, Darmbefall, Aszites) signifikant mit dem Faktor rezidivfreies Intervall assoziiert waren.

Tabelle 10: Korrelation der Prognosefaktoren

	Oberbauch P/R	Unterbauch P/R	Peritoneum P/R	Bursa omentalis P/R	Lymph- knoten P/R
Histo	p<0,00001 (n=211)	p=0,25 (n=208)	p<0,00001 (n=209)	p=0,72 (n=204)	p=0,74 (n=111)
Grading	p=0,74 (n=190)	p=0,39 (n=187)	p=0,06 (n=188)	p=0,30 (n=183)	p=0,69 (n=99)
Aszites	p=0,07 (n=127)/ p=0,16 (n=65)	p=0,04 (n=125)/ p=0,98 (n=59)	p=0,02 (n=125)/ p=0,04 (n=61)	p=0,49 (n=124)/ p=0,15 (n=59)	p=0,18 (n=76)/ p=0,85 (n=31)
Interdis.	p<0,00001 (n=211)/ p<0,00001 (n=147)	p=0,01 (n=208)/ p=0,01 (n=138)	p<0,00001 (n=209)/ p<0,00001 (n=140)	p<0,00001 (n=204)/ p=0,14 (n=136)	p=0,08 (n=111)/ p=0,53 (n=54)
LK- Status	p=0,03 (n=139)/ p=0,98 (n=76)	p<0,00001 (n=138)/ p=0,58 (n=72)	p<0,00001 (n=137)/ p=0,57 (n=75)	p=0,44 (n=137)/ p=0,77 (n=72)	-----
Zweit- CA	p=0,18 (n=211)/ p=0,31 (n=147)	p=0,16 (n=208)/ p=0,41 (n=138)	p=0,53 (n=209)/ p=0,84 (n=140)	p=0,11 (n=204)/ p=0,73 (n=136)	p=0,75 (n=111)/ p=0,43 (n=54)
Unter- bauch	p<0,00001 (n=208)/ p<0,00001 (n=136)	-----	-----	-----	-----
Tumor- rest	p=0,00 (n=205)/ p=0,00 (n=140)	p=0,00 (n=203)/ p=0,01 (n=134)	p=0,00 (n=203)/ p=0,00 (n=136)	p=0,00 (n=200)/ p=0,00 (n=133)	p=0,00 (n=107)/ p=0,05 (n=52)
Peri- toneum	p<0,00001 (n=209)/ p<0,00001 (n=140)	-----	-----	-----	-----
Bursa oment.	p=0,01 (n=204)/ p=0,04 (n=136)	-----	p=0,02 (n=203)/ p=0,14 (n=136)	-----	-----

3.19. Überlebenszeiten

Die folgenden Daten zu den Überlebenszeiten stützen sich auf einem Patientenkollektiv von 300 Patientinnen, die von 1980 bis 2001 behandelt wurden. Die Berechnungen erfolgten mit der Kaplan-Meier Methode.

Die Nachbeobachtung wurde bis zum 20.03.06 berücksichtigt. Das mediane Follow-up betrug 40 Monate (Range 1-114).

Insgesamt wurden 214 Primäreingriffe und 78 Rezidiveingriffe (1.Rezidiv) miteinander verglichen. Der Median bei den Primäreingriffen betrug 40 Monate (Mittelwert: 51 Monate). Zum Vergleich betrug der Median beim ersten Rezidiveingriff 23 Monate (Mittelwert: 33 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei dem Primäreingriffen betrug 40% und bei den Rezidiveingriffen 18%.

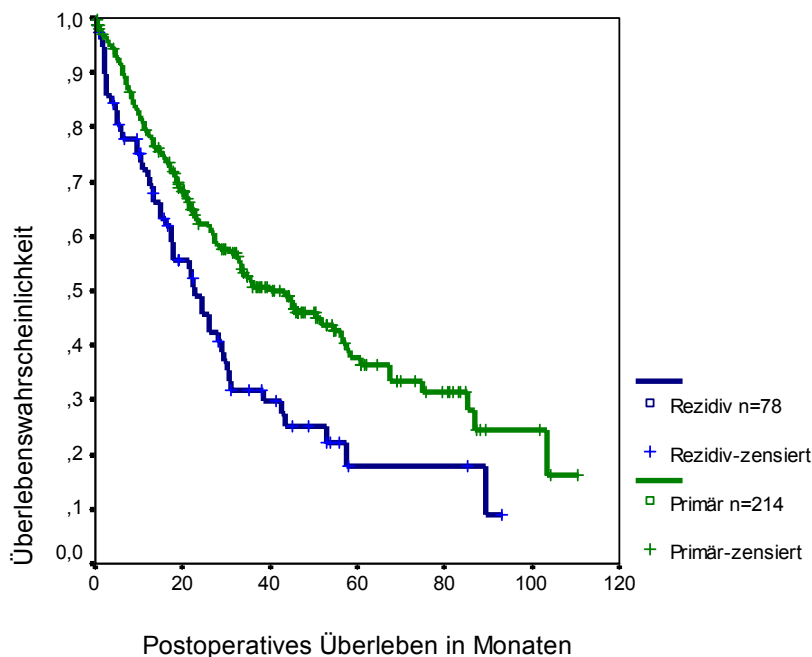


Abbildung 12: Überleben von der ersten OP bis zum letzten Kontakt von Primär- und Rezidivoperationen

3.19.1. Alter und Überleben

Die Überprüfung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen im prämenopausalem Alter (≤ 55 Jahre) hat einen Median-Wert von 46,1 Monaten (Mittelwert: 52,4 Monaten) ergeben. Patientinnen im postmenopausalem Alter (>55 Jahren) hatten einen Median von 26,6 Monaten (Mittelwert: 42,8 Monaten).

Der Log-Rank-Test zeigte hier einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$) für das Überleben von Patientinnen, die unter 55 Jahren waren.

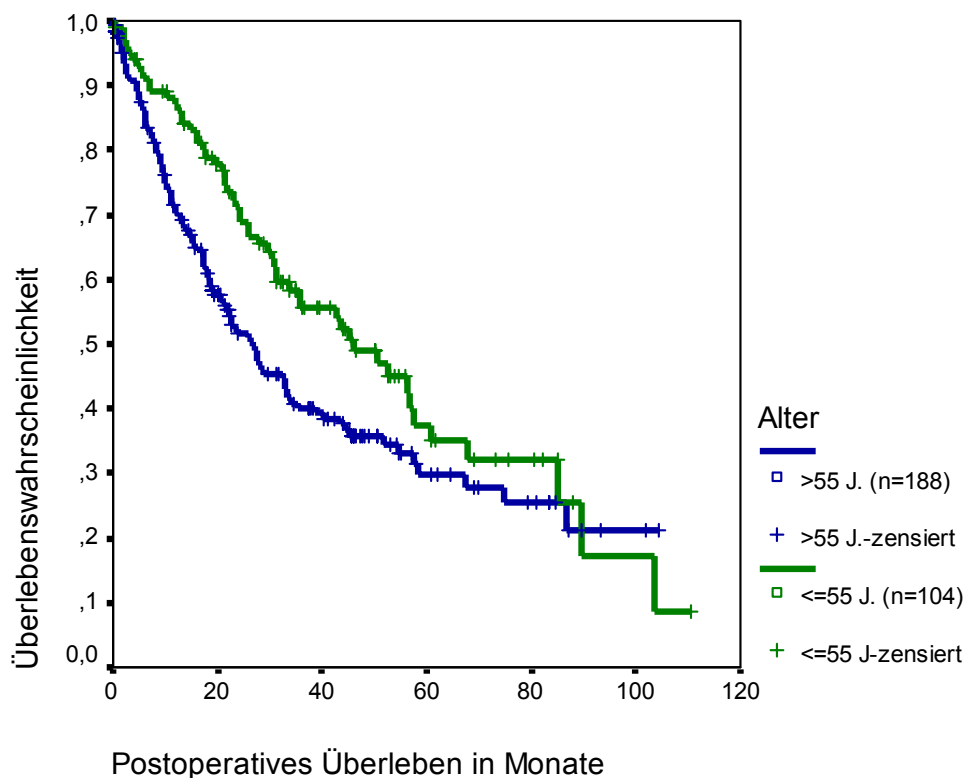


Abbildung 13: Überleben und Alter ($p=0,02$)

3.19.2. Rezidivfreies Intervall und Überleben

Das mediane Überleben von Patientinnen, deren rezidivfreies Intervall ≤ 6 Monate betrug, lag bei 7 Monaten (Mittelwert: 21 Monate). Und bei Patientinnen mit >6 Monaten rezidivfreies Intervall lag der Median bei 52 Monaten (Mittelwert: 55 Monate). Im Log-Rank-Test erwies sich der Vergleich als hochsignifikant ($p < 0,00001$).

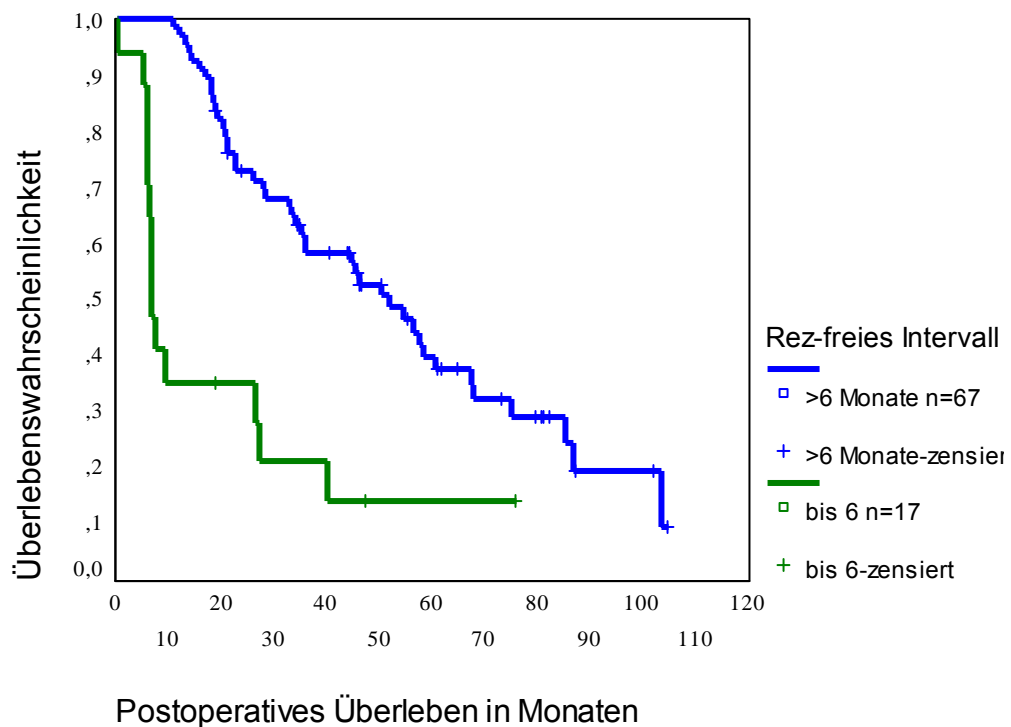


Abbildung 14: Rezidivfreies Intervall und Überleben ($p < 0,00001$)

3.19.3. Histologie und Überleben

3.19.3.1 Primäreingriffe

Frauen mit serösen Ovarialkarzinom überlebten mit einem Median von 43 Monaten (Mittelwert: 53 Monate). Bei Frauen mit anders klassifizierten Tumoren, darunter gehören muzinöse, endometroide, klarzellige, undifferenzierte und Brenner-Tumore, lag der Median bei 33 Monaten (Mittelwert: 48 Monate).

Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich den Überlebenszeiten nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test ($p=0,30$).

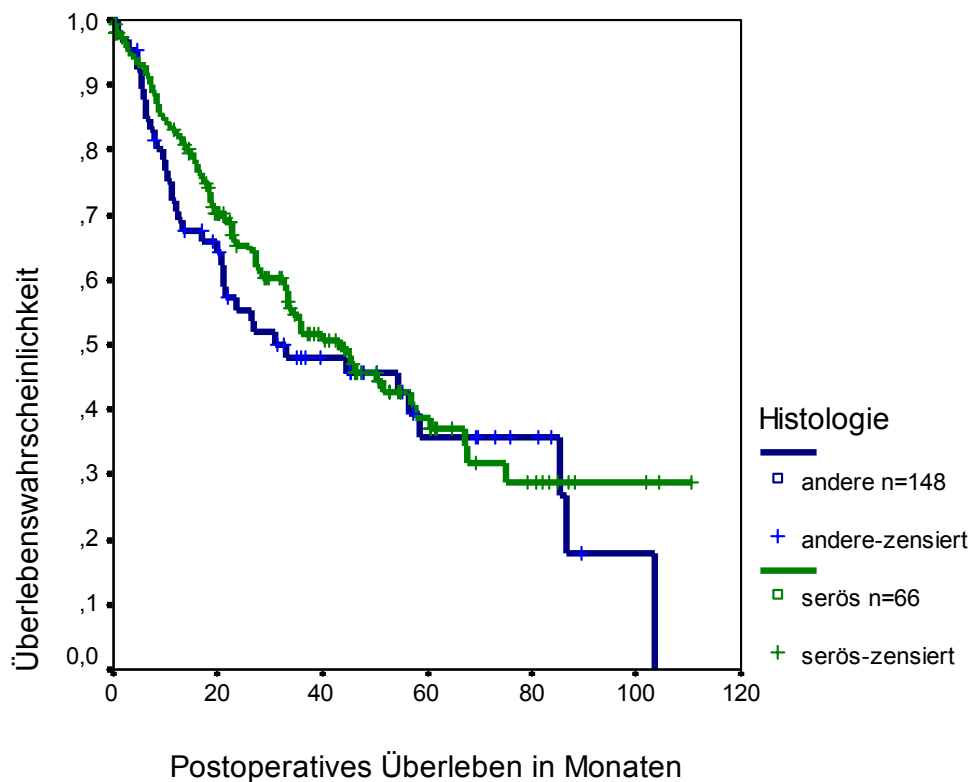


Abbildung 15: Überleben im Bezug auf die Histologie (Primär) ($p=0,30$)

3.19.3.2 Rezidiveingriffe

Bei den Rezidiveingriffen hatten die Frauen mit einem serösen Ovarialkarzinom einen Median von 24 Monaten (Mittelwert: 34 Monate), während die Patientinnen mit einem anderen histologischen Typ einen Median von 17 Monaten (Mittelwert: 29 Monate) aufwiesen. Nach dem Log-Rank-Test bestand keine Signifikanz ($p=0,34$).

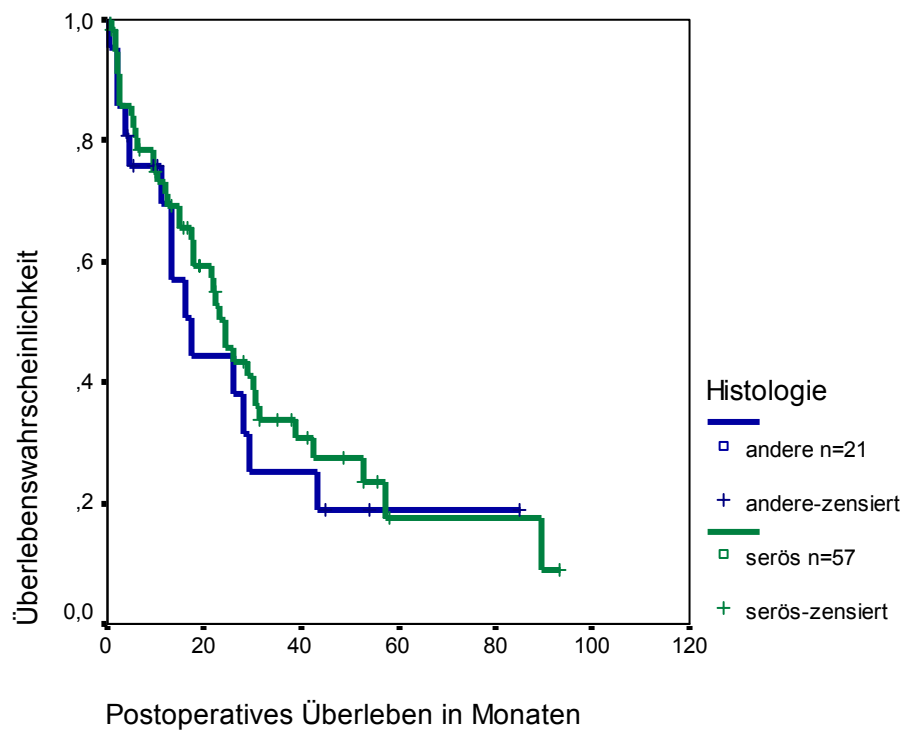


Abbildung 16: Überleben im Bezug auf die Histologie (Rezidiv) ($p=0,34$)

3.19.4. Grading und Überleben

3.19.4.1 Primäreingriffe

Frauen mit Grading I oder II überlebten mit einem Median von 57 Monaten (Mittelwert: 63 Monate). Bei Frauen mit Grading III lag der Median bei 33 Monaten (Mittelwert: 42 Monate). Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei Patientinnen mit Grading I oder II bei 48% und mit Grading III bei 32%. Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test ($p=0,03$).

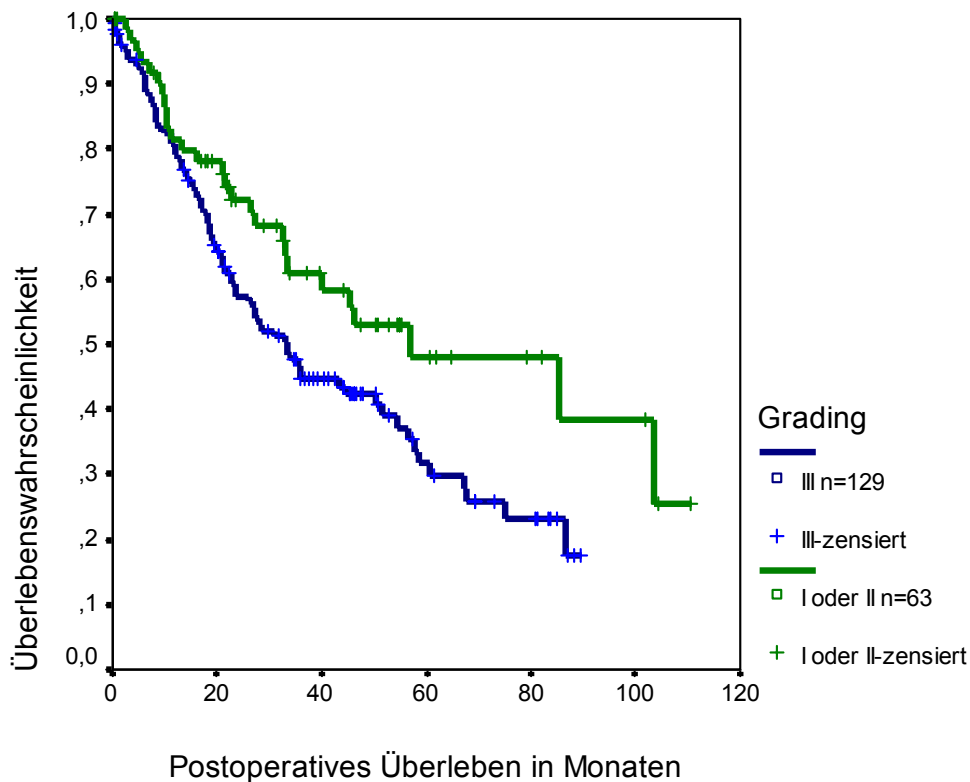


Abbildung 17: Überleben im Bezug auf Grading (Primär) ($p=0,03$)

3.19.4.2 Rezidiveingriffe

Patientinnen mit einem Grading von I oder II hatten einen Median von 18 Monaten (Mittelwert: 34 Monate). Patientinnen mit einem Grading von III hatten einen Median von 13 Monaten (30 Monate). Nach dem Log-Rank-Test bestand hier keine Signifikanz ($p=0,32$).

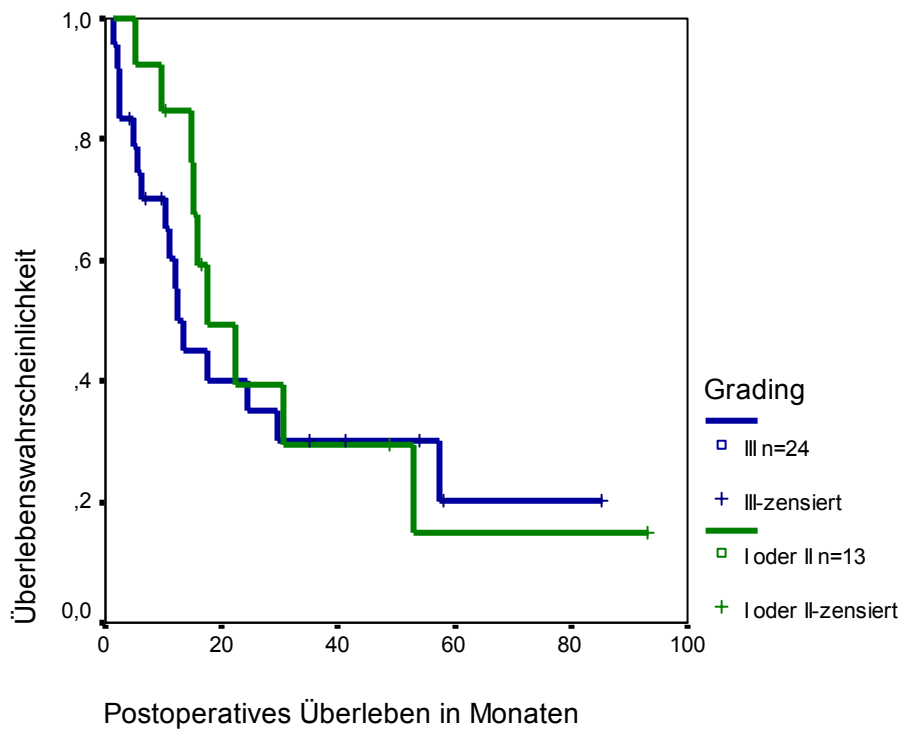


Abbildung 18: Überleben im Bezug auf Grading (Rezidiv) ($p=0,32$)

3.19.5. FIGO und Überleben

3.19.5.1 Primäreingriffe

Frauen mit FIGO I oder II überlebten mit einem Median von 103 Monaten (Mittelwert: 81 Monate). Bei Frauen mit FIGO III und IV lag der Median bei 34 Monaten (Mittelwert: 48 Monate). Die 5 Jahresüberlebensrate mit FIGO I oder II lag bei 72% und mit FIGO III oder IV bei 33%.

Dieser Vergleich erwies sich nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test als signifikant ($p=0,01$).

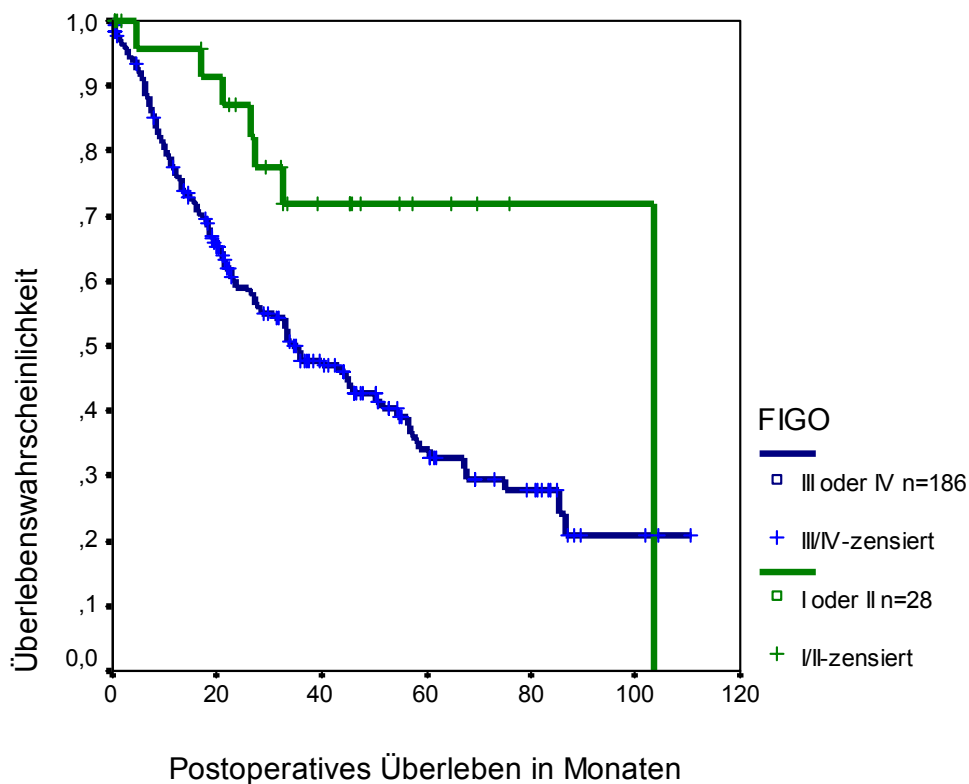


Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit der FIGO-Klassifikation (Primär) ($p=0,01$)

3.19.5.2 Rezidiveingriffe

Patientinnen mit einem Rezidiv, die in ihrer Primäroperation als FIGO I oder II beurteilt wurden, hatten einen Median von 23 Monaten (Mittelwert: 28 Monate), während Patientinnen mit einem Rezidiv mit ursprünglich FIGO III oder IV einen Median von 24 Monaten (Mittelwert: 37 Monate) aufwiesen. Nach dem Log-Rank-Test zeigte sich dieser Unterschied als nicht signifikant ($p=0,31$).

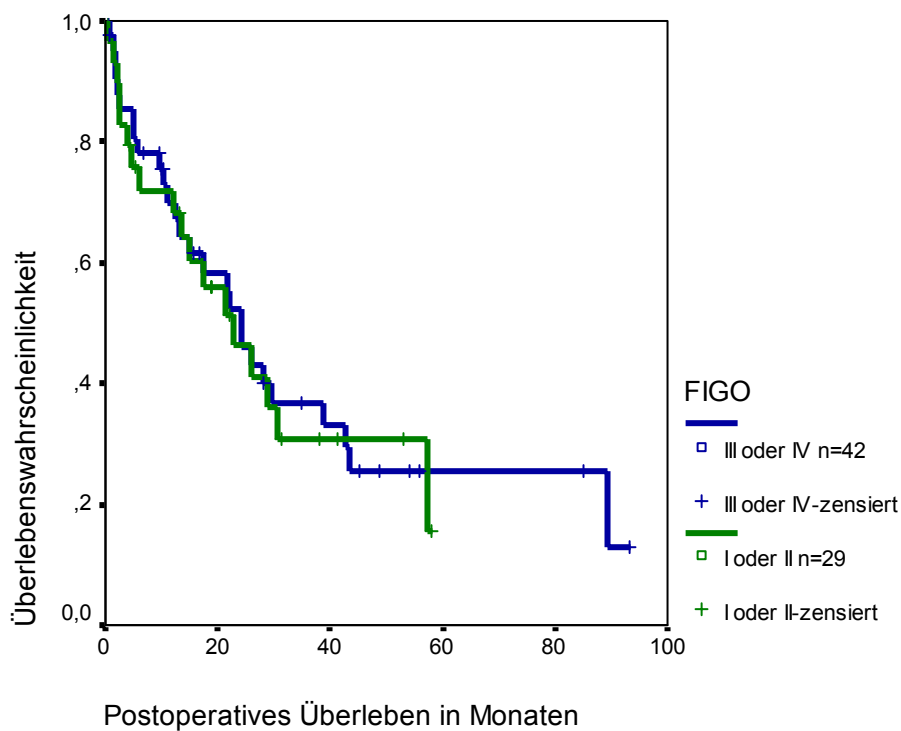


Abbildung 20: Überleben im Bezug auf FIGO (Rezidiv) ($p=0,31$)

3.19.6. Ober- und Unterbauchbefall und Überleben

3.19.6.1 Primäreingriffe

Frauen mit einem Befall im Oberbauch überlebten mit einem Median von 56 Monaten (Mittelwert: 61 Monate). Bei Frauen mit Unterbauchbefall lag der Median bei 61 Monaten (Mittelwert: 61 Monate). Frauen mit Befall im Oberbauch als auch im Unterbauch hatten einen Median von 27 Monaten (Mittelwert: 44 Monate).

Die Untersuchung der Signifikanz nach dem Log-Rank-Test zeigte, dass sich der Befall im Oberbauch und kein Befall ($p \leq 0,05$) und weiterhin zwischen dem Befall in beiden Bereichen und der Befall im Unterbauch ($p \leq 0,05$) im Signifikanzniveau befanden.

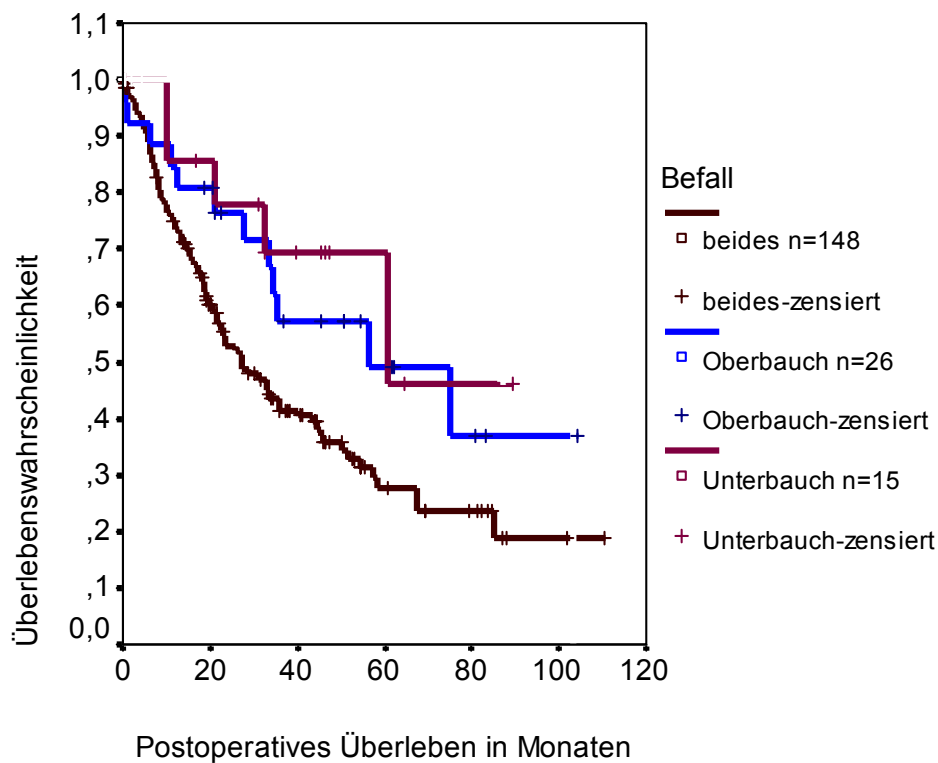


Abbildung 21: Überleben und Organbefall (Primär)

3.19.6.2 Rezidiveingriffe

Frauen mit einem Befall im Oberbauch überlebten mit einem Median von 23 Monaten (Mittelwert: 26 Monate). Bei Frauen mit Unterbauchbefall lag der Median bei 57 Monaten (Mittelwert: 57 Monate). Frauen mit Befall im Oberbauch als auch im Unterbauch hatten einen Median von 21 Monaten (Mittelwert: 32 Monate).

Im Hinblick auf das Überleben erwies sich bei den Rezidivoperationen keine erhöhte Überlebenschance beim Befall des Ober- und Unterbauches.

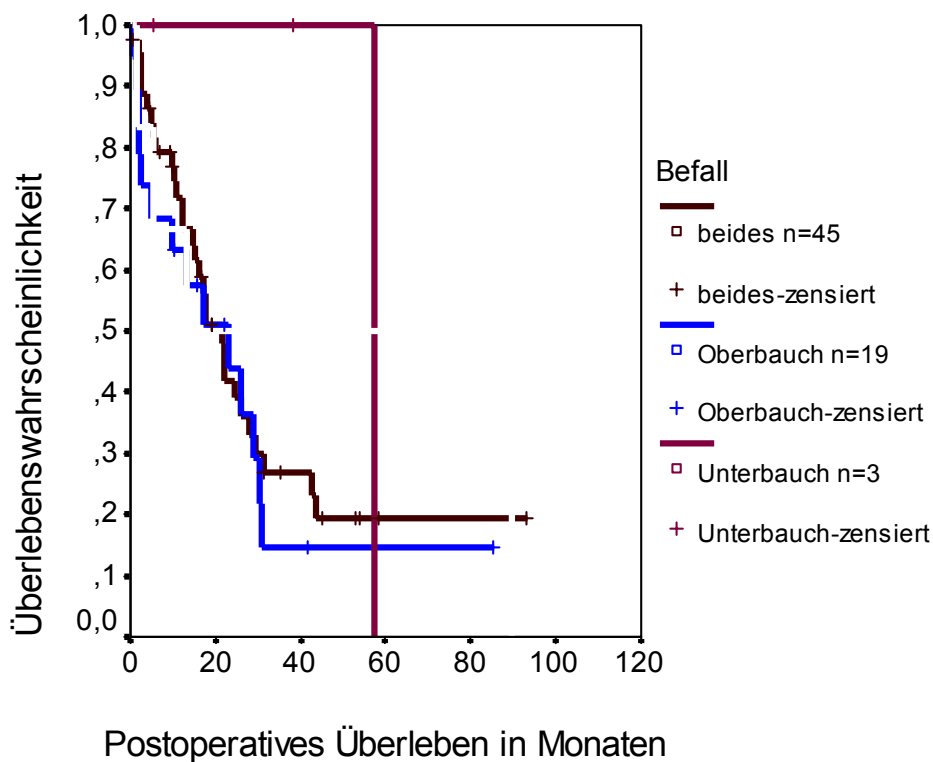


Abbildung 22: Überleben und Organbefall (Rezidiv)

3.19.7. Darmbefall und Überleben

Patientinnen mit einem Darmbefall hatten ein medianes Überleben von 27 Monaten (Mittelwert: 49 Monate). Patientinnen, die keinen Darmbefall hatten, überlebten im Median 50 Monate (Mittelwert: 52 Monate).

Der Vergleich mit dem Log-Rank-Test zeigte keine erhöhte Überlebenschance (p=0,34).

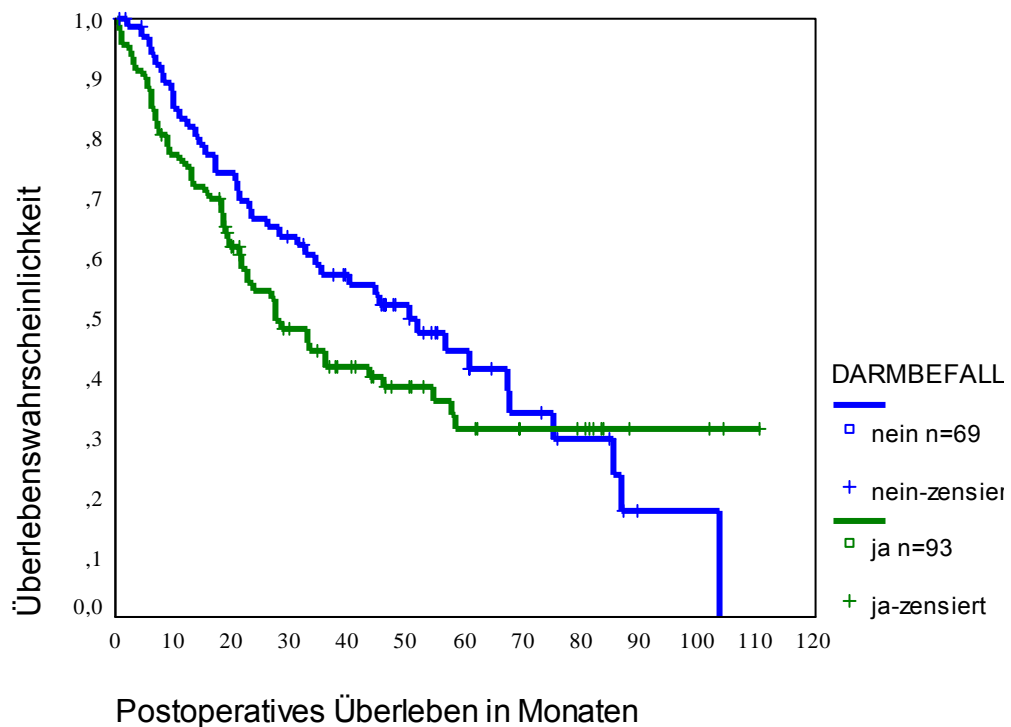


Abbildung 23: Darmbefall und Überleben (p=0,34)

3.19.8. Aszites und Überleben

3.19.8.1 Primäreingriffe

Der Median bei Primäreingriffen und kein Aszites lag bei 67 Monaten (Mittelwert: 69 Monate). Bei ≤ 500 ml lag der Median bei >80 Monaten (Mittelwert: 51 Monate) und bei >500 ml lag der Median bei 54 Monaten (Mittelwert: 52 Monate).

Hierbei wurde keine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt.

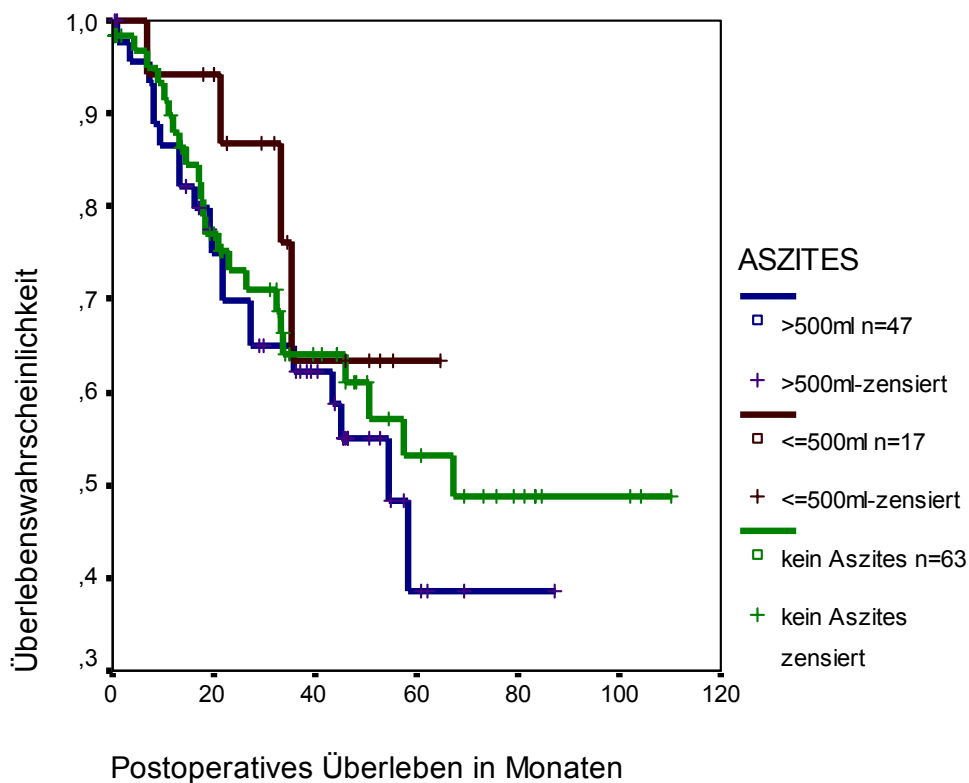


Abbildung 24: Überleben und Aszites bei Primäreingriffen ($p = 0,28$)

Es zeigte sich keine Signifikanz nach dem Log-Rank-Test zwischen den verschiedenen vorliegenden Überlebenswahrscheinlichkeiten.

3.19.8.2 Rezidiveingriffe

Der Median bei Rezidiveingriffen und kein Aszites lag bei 43 Monaten (Mittelwert: 45 Monaten), ≤ 500 ml war nicht vertreten ($n=0$) und bei >500 ml bei 22 Monaten (Mittelwert: 18 Monate).

Es zeigte sich keine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen dem Überleben von Patientinnen mit keinem Aszites und >500ml Aszites ($p=0,07$).

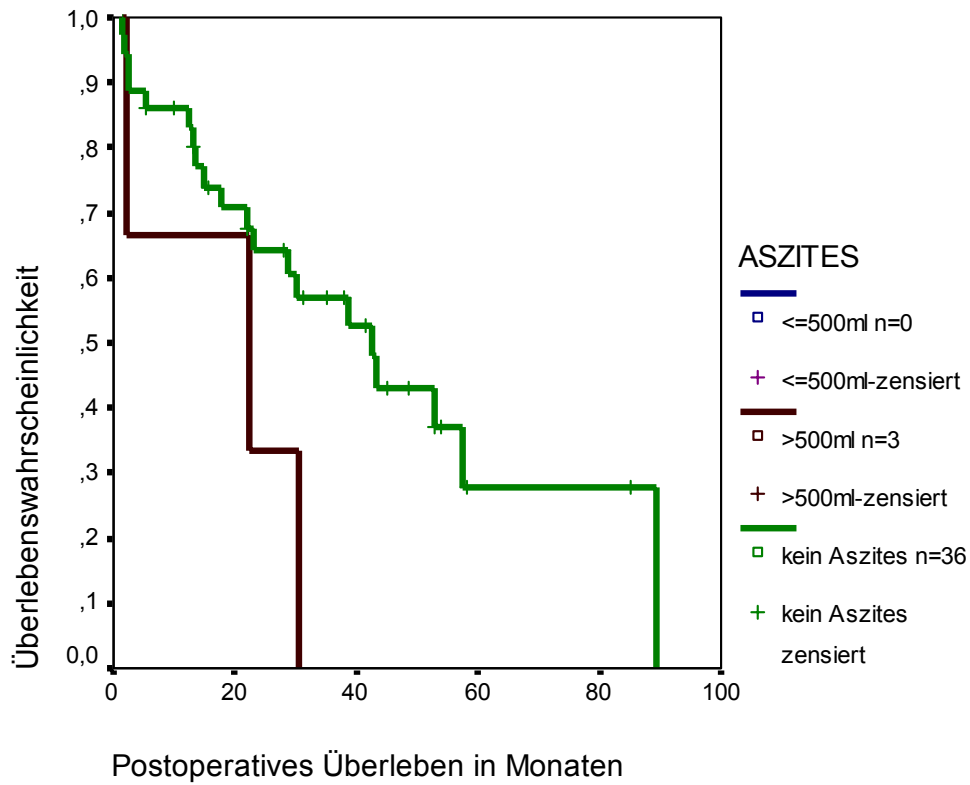


Abbildung 25: Überleben und Aszites bei Rezidiveingriffen ($p=0,07$)

3.19.9. Lymphknotenbefall und Überleben

3.19.9.1 Primäreingriffe

Patientinnen mit mindestens einem oder mehr Lymphknotenbefall hatten einen Median von 34 Monaten (Mittelwert: 57 Monate). Patientinnen mit keinem Lymphknotenbefall hatten einen Median von >80 Monaten (Mittelwert: 63 Monate). Es bestand eine erhöhte Überlebenschance für Patientinnen ohne einen Lymphknotenbefall ($p=0,03$).

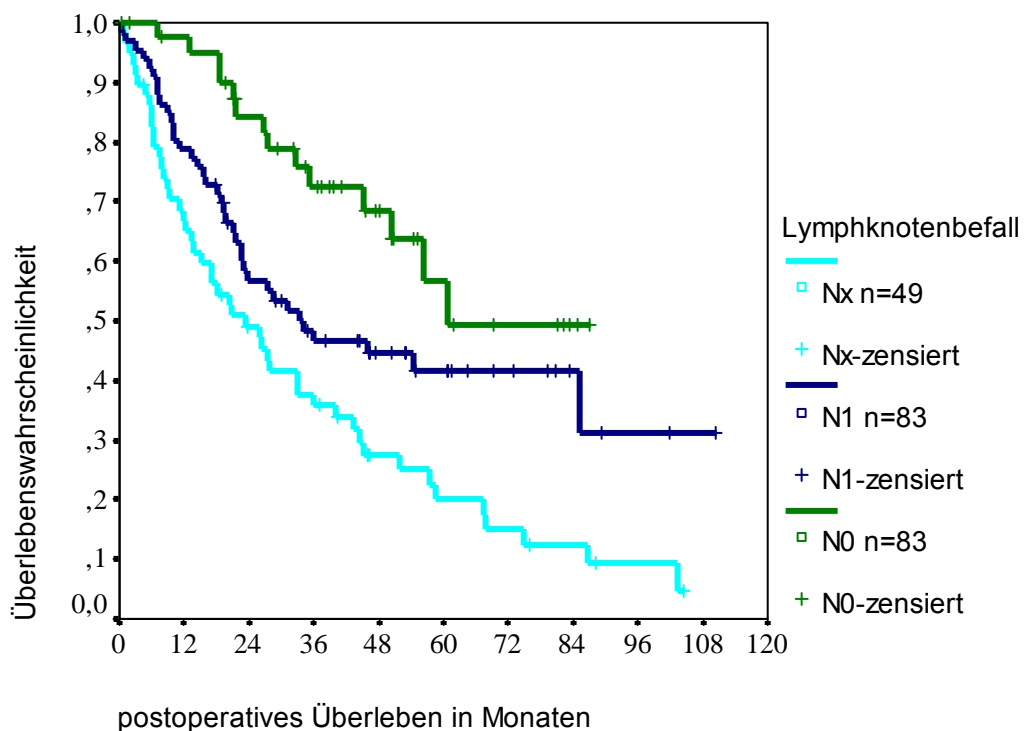


Abbildung 26: Überleben und Lymphknotenbefall beim Primäreingriff ($p=0,03$)

3.19.9.2 Rezidiveingriffe

Der Median bei Patientinnen mit N0 war 24 Monate (Mittelwert: 41 Monate) und mit N1 22 Monate (Mittelwert: 33 Monate). Nach dem Log-Rank-Test bestand hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,55$).

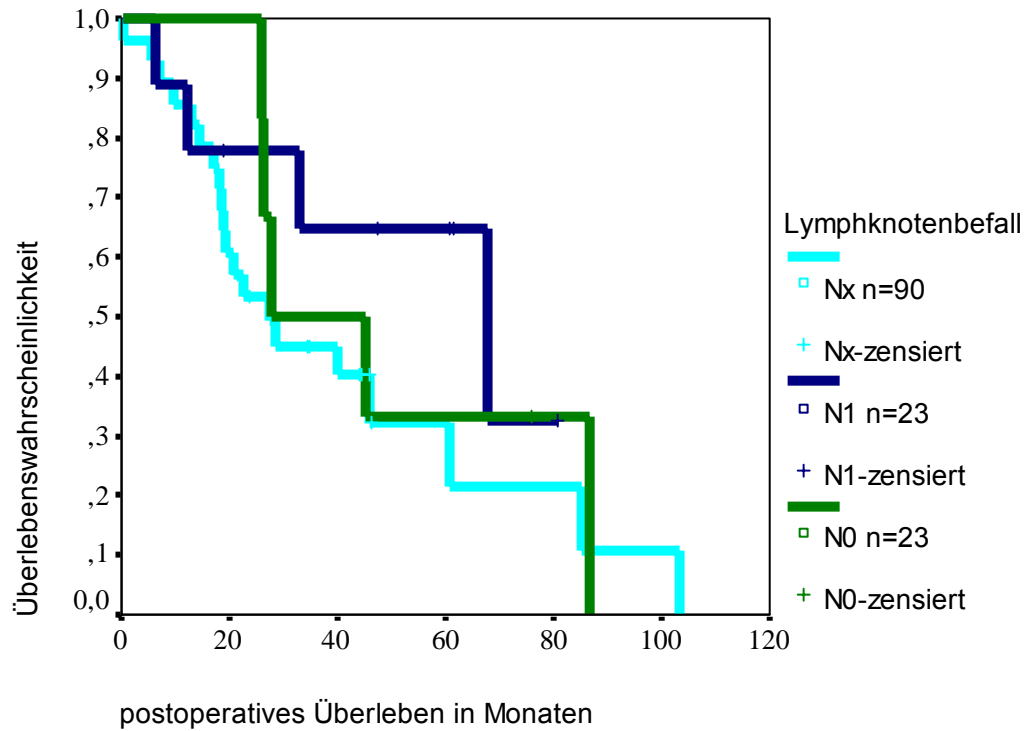


Abbildung 27: Überleben und Lymphknotenbefall beim Rezidiveingriff ($p=0,55$)

3.19.10. Zweitkarzinom und Überleben

3.19.10.1 Primäreingriffe

Der Median der Überlebensrate bei einem Zweitkarzinom lag bei 45 Monaten (Mittelwert: 46 Monate) und bei keinem Zweitkarzinom bei 40 Monaten (Mittelwert: 52 Monate). Nach dem Log-Rank-Test bestand hier keine Signifikanz ($p=0,72$).

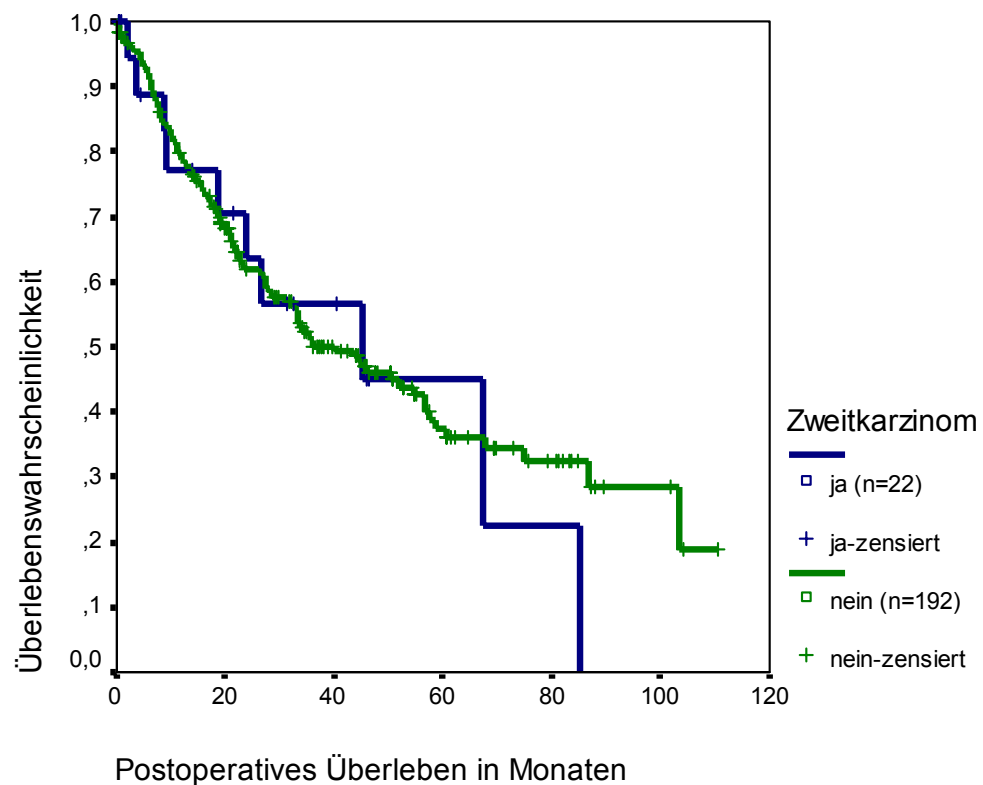


Abbildung 28: Überleben und Zweitkarzinom (Primär) ($p=0,72$)

3.19.10.2 Rezidiveingriffe

In der Rezidivsituation lag der Median bei Patientinnen mit Zweitkarzinom bei 22 Monaten (Mittelwert: 24 Monate). Und bei Patientinnen ohne Zweitkarzinom bei 23 Monaten (Mittelwert: 33 Monate). Es bestand auch hier keine Signifikanz zwischen den beiden Überlebenswahrscheinlichkeiten ($p=0,99$).

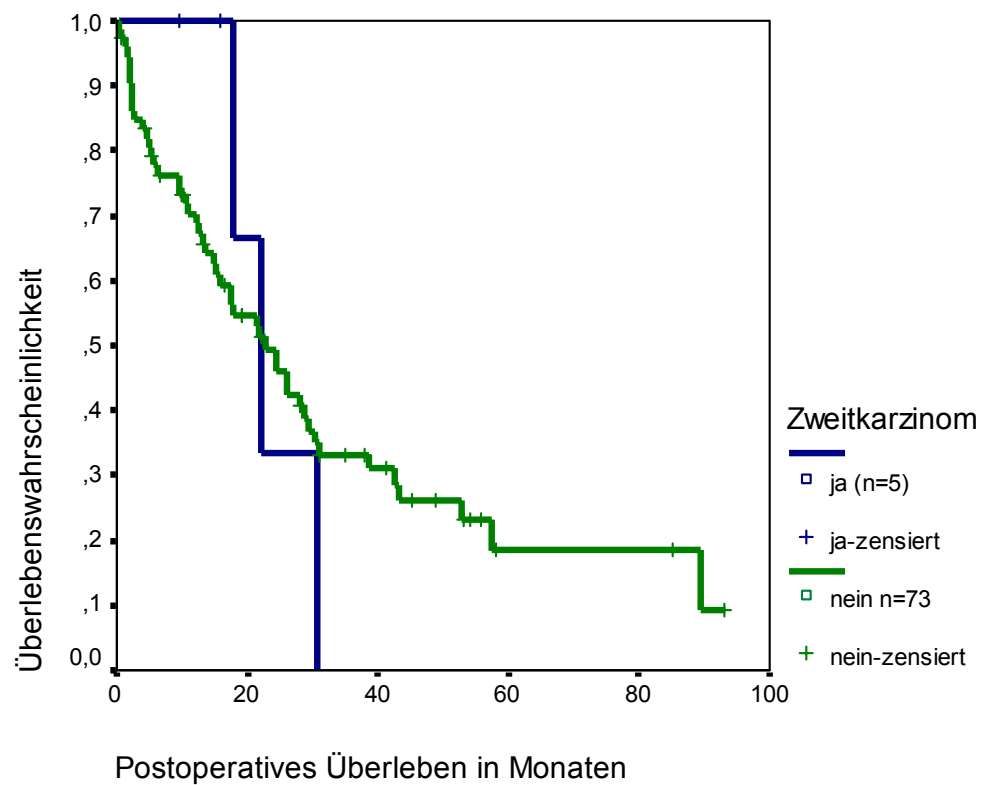


Abbildung 29: Überleben und Zweitkarzinom (Rezidiv) ($p=0,99$)

3.19.11. Postoperativer Tumorrest und Überleben

3.19.11.1 Primäreingriffe

Der Median für das Überleben bei makroskopischer Tumorfreiheit lag bei 85 Monaten (Mittelwert: 69 Monate), für ≤ 2 cm bei 23 Monaten (Mittelwert: 40 Monate) und für größer 2 cm bei 23 Monaten (Mittelwert: 26 Monate).

Die 5 Jahresüberlebensrate zur makroskopischen Tumorfreiheit lag bei 59%, zu ≤ 2 cm bei 25% und zu größer 2 cm bei 9%.

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte gezeigt werden, dass der postoperative Tumorrest einen sehr hohen signifikanten Einfluss ($p < 0,0001$) auf das Überleben der Patientinnen hat.

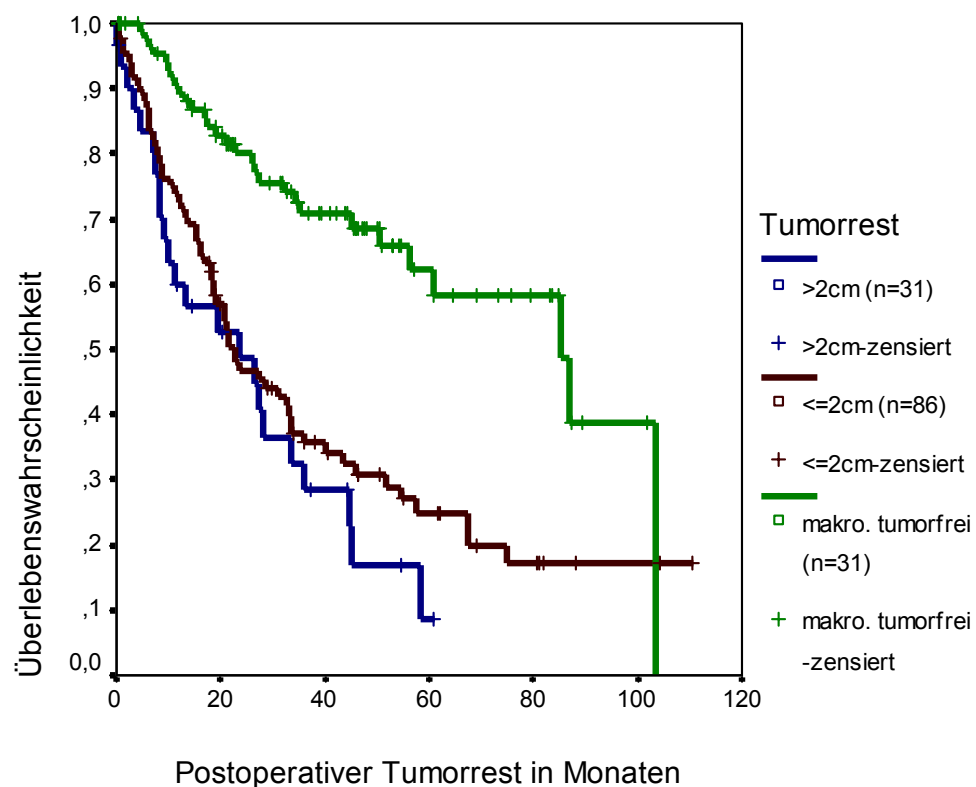


Abbildung 30: Überleben und postoperativer Tumorrest (Primär) ($p < 0,0001$)

3.19.11.2 Rezidiveingriffe

Die Eingriffe, bei denen eine makroskopische Tumorfreiheit erlangt werden konnte, hatten einen Median von 28 Monaten (Mittelwert: 40 Monate). Patientinnen mit keiner makroskopischer Tumorfreiheit, aber noch ≤ 2 cm Tumorrest, überlebten im Median 17 Monate (Mittelwert: 24 Monate) und mit >2 cm nur noch 5 Monate (Mittelwert: 14 Monate). Makroskopisch tumorfrei operierte Patientinnen hatten eine höhere Überlebenschance, als Patientinnen mit einem Tumorrest ($p < 0,001$).

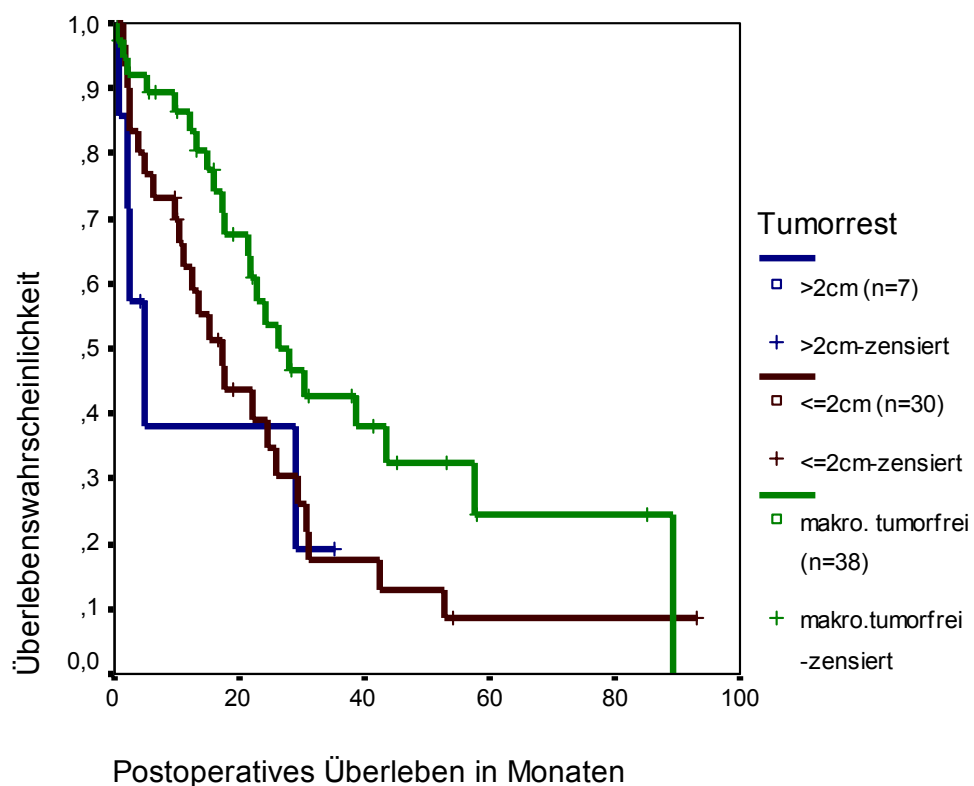


Abbildung 31: Überleben und postoperativer Tumorrest (Rezidiv) ($p < 0,00001$)

3.20. Multivariate Regressionsanalyse der Prognosefaktoren

In der multivariaten Analyse nach Cox wurden die Faktoren Alter (≤ 55 Jahre vs. > 55 Jahre), FIGO-Klassifikation (I/II vs. III/IV), Grading (I/II vs. III/IV), postoperativer Tumorrest (makroskopisch tumorfrei vs. keine Tumorfreiheit) und Organbefall (kein Organbefall vs. Oberbauchbefall vs. Unterbauchbefall vs. Ober- und Unterbauchbefall) untersucht.

Hierdurch konnten voneinander unabhängige Prognosefaktoren ermittelt werden, die entsprechend ihrem relativen Risiko eine unterschiedliche Gewichtung zeigten. Die stärkste prognostische Bedeutung für das Überleben der Patientinnen hatte der postoperative Tumorrest. Das Alter bestätigte sich ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor. Das Alter wurde mit ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre multivariat untersucht und hat sich ebenfalls als signifikant bestätigt.

Alle anderen Faktoren hatten bei der multivariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Tabelle 11: Multivariate Analyse nach Cox

Prognosefaktor	Multivariater p-Wert	Relatives Risiko (95% KI)
Postop. Tumorrest Tumorfreiheit vs. Tumorbefall	<0,00001	2,8 (1,7-4,6)
Alter ≤ 55 Jahre vs. > 55 Jahre	0,014	1,7 (1,1-2,6)
Grading I/II vs. III/IV	0,117	
FIGO I/II vs. III/IV	0,869	
Organbefall Organbefall vs. kein Organbefall	0,501	

4. Diskussion

Für die Diskussion wurde eine Literaturrecherche aus dem Medline-Datenbestand in den Jahren 1963 bis 2007 durchgeführt und die Daten vor dem Hintergrund bisher veröffentlichter Studienergebnisse ausgewertet. Gesucht wurde mit den Stichwörtern: „ovarian cancer“, „ovarian neoplasm“, „surgery“, „prognosis“, „survival“, „recurrent ovarian carcinoma“, „cytoreductive surgery“.

Des Weiteren wurden aus den Literaturverzeichnissen der gesichteten Studien entsprechende relevante Veröffentlichungen einbezogen.

4.1. Altersverteilung

In der vorliegenden Publikation lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 57,9 Jahren (Range 20-88). Prämenopausales Alter (≤ 55 Jahren) hatten 22 Patientinnen und postmenopausales Alter (> 55 Jahren) 78% der Patientinnen. Andere Publikationen bestätigen eine ähnliche Altersverteilung (Schröck et al. 2001, Carnino et al. 1997, Hoskins et al. 1994, Junor et al. 1999, Curtin et al. 1997).

Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,0231$) im Überleben zwischen dem prämenopausalem und dem postmenopausalem Alter nachgewiesen werden. Diese Aussage konnten auch Kuhn et al. (1993) und Köhler et al. (1998) bestätigen. Sie konnten einen signifikanten Überlebensvorteil der jüngeren Patientinnen ausmachen und wiesen nach, dass sich das Alter als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt. Grospietsch et al. (1986) ist sich sicher, dass es einen Zusammenhang mit der altersabhängigen Zunahme der Erkrankung gibt. Nach Junor et al. (1999) liegt die 3 Jahresüberlebensrate der unter 55 jährigen bei 54%, und nimmt mit steigendem Alter stetig ab (55-64 Jahren: 37%, 65-74 Jahren: 24%, >75 Jahren: 13%). Ansell et al. (1993) konnten für Patientinnen der Stadien III und IV die prognostische Bedeutung des Menopausenstatus nicht bestätigen. In seiner multivariaten Regressionsanalyse konnte das Alter (≤ 60 Jahre vs. >60 Jahre) sich als unabhängiger Prognosefaktor durchsetzen. Dies konnten auch Kuhn et al.

(1993) mit $p=0,004$, Clark et al. (2001) mit $p < 0,001$, Omura et al. (1991) $p < 0,001$ und Wimberger et al. (2004) auch mit $p < 0,001$ bestätigen.

Bei den Sekundäreingriffen wurden im Literaturvergleich auch ähnliche Altersverteilungen angegeben (Eisenkop et al. 2000, Meier et al. 1993, Harter et al. 2005).

4.2. Primär- und Rezidiveingriffe

Bei 85% der Frauen tritt ein Rezidiv auf, trotz mittlerweile verbesserten Primärtherapie, bestehend aus der radikalen Operation und folgender platinhaltiger Chemotherapie (Gaducci et al. 2000).

In dieser Studie fanden 214 Primäreingriffe und 151 Rezidiveingriffe statt. Die 5 Jahresüberlebensrate betrug für Patientinnen mit einem Primäreingriff 40% und für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv 18%. Auch beim Median-Wert bestand ein deutlicher Unterschied. Der Median bei Primäroperationen lag bei 40 Monaten und bei den Rezidivoperationen deutlich geringer bei 23 Monaten.

Die Literatur geht mit dem Begriff Rezidiv nicht einheitlich um. Eisenkop et al. (2000) beschreibt als echten Rezidiv Patientinnen, die nach 6 Monaten ein Rezidiv erleiden. Patientinnen, die in weniger als 6 Monaten erneut an einem Ovarialkarzinom erkranken, werden als „persistent disease“ bezeichnet. Meier et al. (1993) setzen diese Grenze bei 12 Monaten fest.

Während die Bedeutung der primären zytoreduktiven Chirurgie für die Überlebenszeit der Patientinnen sehr hoch ist, ist die Rolle der Rezidivchirurgie in der Literatur unklar. Die Mehrzahl der Publikationen weist darauf hin, dass die Rezidivchirurgie trotz der insgesamt schlechten Langzeitprognose und des oft großen operativen und postoperativen Aufwandes sinnvoll ist (Teufel et al. 1991, Meier et al. 1993, Eisenkop et al. 2000, Harter et al. 2006). Eisenkop et al. (2000) berichten über eine Datenserie von Patientinnen mit rezidivierenden Ovarialkarzinom, die eine zweite Operation erhielten und vertritt die Meinung, dass es sinnvoll ist, eine Rezidivoperation anzustreben, da das Überleben dieser Frauen verlängert wird, obwohl man mit ernststen Komplikationen rechnen muss. Burke et al. (1994) fügen noch hinzu, dass

die Rezidivchirurgie von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden sollte, um die Komplikationsrate gering zu halten. Meier et al. (1993) verlangen die Rezidivchirurgie erstens nur bei echten Rezidiven, d.h. Rezidivfreiheit >12 Monate und zweitens, wenn die Tumorfreiheit erreichbar erscheint. Bei Patientinnen mit primärer Progression sollten letztendlich individuelle Gesichtspunkte berücksichtigt werden, und nur in Ausnahmefällen eine zytoreduktive Chirurgie durchgeführt werden. Harter et al. (2006) vertritt die Meinung, dass Patientinnen mit einem makroskopisch tumorfreien Situs bei der Primäroperation von einer sekundären zytoreduktiven Chirurgie profitieren.

Einige Publikationen sind anderer Ansicht. Ihrer Meinung nach verbessert die Rezidivchirurgie die Überlebenswahrscheinlichkeit um nur wenige Monate und geht dabei ein zu großes Risiko bei den Operationen ein (Hoskins et al. 1989, Morris et al. 1989, Pfeleiderer et al. 1989). Diese Debatte kann nur mit prospektiven randomisierten Studien in Verbindung mit einer bewährten second-line Chemotherapie gelöst werden.

4.3. Operative Maßnahmen

Unter der primären Zytoreduktion versteht man die Tumorverkleinerung vor einer adjuvanten Therapie (Faridi et al. 1998). Als Ziele der Primäroperation gilt neben einem Tumorstaging auch die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorherde.

Im frühen FIGO-Stadium I und II sind die Entfernung des Primärtumors einschließlich des Uterus sowie beider Adnexen und die exakte Exploration der Bauchhöhle und des Retroperitonealraumes die wichtigsten Schritte zur Therapie des Ovarialkarzinoms (Sevin et al. 1994).

Bei den fortgeschrittenen FIGO-Stadien III und IV ist eine vollständige Tumorentfernung oft sehr schwierig. Dabei hat sich in den letzten 10 Jahren gezeigt, wie wichtig der postoperative Tumorrest hinsichtlich des Überlebens ist (Burghardt et al. 1990, Sevin et al. 1994, Bristow et al. 2002). Das Spektrum der operativen Techniken ist breit und muss daher individuell jeder Operation angepasst werden.

Das operative Vorgehen in der Primärchirurgie bestand in der Charité Campus Virchow-Klinikum zu 91% bilateraler Adnektomie, zu 88% aus Omentektomie und zu 71,5% aus Hysterektomie mit dem Ziel der vollständigen Tumorentfernung. Ferner kam mit 59% Lymphonodektomie als operative Maßnahme vor. Zur Erreichung der möglichst kompletten Tumorsektion waren auch mit 31% Darmresektionen notwendig.

Tabelle 12: Operative Maßnahmen im Literaturvergleich

	n	Hysterektomie +Adnektomie +Omentektomie	Darmresektion	Lymphonodektomie
Burghardt et al. (1990)	180	k. A.	29%	k. A.
Kuhn et al. (1993)	103	k. A.	52%	k. A.
Jänicke et al. (1994)	30	k. A.	52% Primäreingriff 63% Rezidiveingriff	k. A.
Munkarah et al. (1997)	108	79%	27%	21%
Eisenkop et al. (1998)	163	k. A.	19,6%	93,2%
Gaducci et al. (2000)	30	k. A.	30%	k. A.
Naik et al. (2000)	53	100%	8%	34%
Zang et al. (2000)	60	52%	k. A.	1%
Eigene Ergebnisse	151	84% Primäreingriff 20% Rezidiveingriff	16% Primäreingriff 46% Rezidiveingriff	60% Primäreingriff 64% Rezidiveingriff

Im Vergleich mit anderen Studien sind unsere Ergebnisse im Bezug auf operative Maßnahmen (Hysterektomie, bilaterale Adnektomie, Omentektomie und Darmresektionen) ähnlich häufig. Im Bereich der Lymphonodektomie ist die Rate mit 58% im Vergleich mit den anderen Studien hoch.

Eisenkop et al. (2001) berichten, dass bei einer Umfrage mit 393 gynäkologischen Onkologen in den USA in 70% der Fälle eine optimale zytoreduktive Operation vorgenommen werden konnte. Der Begriff „optimale Tumorreduktion“ ist bisher hinsichtlich seiner prognostischen Bedeutung noch durch keine prospektive randomisierte Studie definiert, es liegen vielmehr retrospektive Studien vor (Faridi et al. 1998).

Kein Zweifel besteht im Nutzen einer kompletten Tumorresektion, da sogar in Rezidivsituationen durch Tumordebulking Therapieerfolge erzielt werden können. Bei unseren Rezidivoperationen wurden am häufigsten Lymphonodektomien durchgeführt (69% paraaortale und 59% pelvine Lymphknotenexstirpation). Erfolgte bei der Primäroperation keine infragastrische Omentektomie, so wurde dies beim Rezidiveingriff nachgeholt (52%). Um Tumorfreiheit zu erlangen, waren in den Rezidiveingriffen 54% Dickdarm- und 37% Dünndarmresektionen erforderlich.

Jänicke et al. (1994) haben bei den Rezidiveingriffen eine Darmresektionsrate von 63% und Morris et al. (1989) sogar von 70%, wobei die Patientenzahl bei Morris et al. (1989) mit n=30 niedrig war. Das Ziel der sekundären zytoreduktiven Operation ist wie das Ziel der primären: so wenig Tumormasse wie möglich zurücklassen. Dieses Ziel hängt von der Erfahrung des Operateurs und von seiner Definition der optimalen Chirurgie ab. Da die meisten Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms aufgenommen werden, stellt die chirurgische Primär- wie auch Rezidivtherapie sehr hohe Anforderungen an die Operateure.

4.4. Histologie

Die Ergebnisse dieser Arbeit in der histologischen Einteilung der Ovarialkarzinome zeigten einen hohen Anteil an serösen Karzinomen (68%), gefolgt von den endometroiden (11%) und muzinösen (7%). Undifferenzierte (6%) und klarzellige (2%) Histologien wurden hingegen weniger häufig von den Pathologen diagnostiziert. Der Vergleich der postoperativen Überlebenszeit der Patientinnen mit serösen Tumoren mit Patientinnen mit Tumoren anderer Histologie erbrachte einen nicht signifikanten Überlebensvorteil der serösen

Tumoren. Bei der postoperativen Überlebensdauer berechneten wir einen Median von 43 Monaten gegenüber 33 Monaten.

Im Literaturvergleich fanden wir ähnliche Ergebnisse vor. Das hohe Vorkommen der serösen Karzinome (50-78%) kam in jeder evaluierten Studie vor (Kuhn et al 1993, Eisenkop et al. 1992, Di Re et al. 1996, Burghardt et al. 1986, Schmidt-Matthiesen et al. 2002, Wiltshaw et al. 1985). Gefolgt von den endometrioiden Histologien, die im Bereich 8-21% lagen und dann von den muzinösen Karzinomen, die im Bereich 1-14% waren (Schmidt-Matthiesen et al. 2002, Di Re et al. 1996, Eisenkop et al. 1992).

Sowohl Gaducci et al. (2000), als auch Eisenkop et al. (1992) wiesen ebenfalls keine Signifikanz beim Überleben im Bezug auf die Histologie nach. Manche Studien konnten mittels einer multivariaten Analyse zeigen, dass die Histologie kein unabhängiger Überlebensfaktor ist (Hoskins et al. 1994, Munkarah et al. 1997, Curtin et al. 1997). Wohingegen Munkarah et al. (1997) mit seiner multivariaten Analyse zeigte, dass die Histologie mit $p < 0,00001$ ein relevanter unabhängiger Faktor für das Überleben ist.

4.5. Grading

Die vorliegende Studie zeigte für die Differenzierungsstufen GI bis GII der operierten Tumoren einen signifikanten Unterschied ($p=0,03$) hinsichtlich des postoperativen Überlebens. Das mediane Überleben zeigte, dass Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren (GIII) kürzer überlebten (33 Monate), als solche mit hoch- bis mittelmäßig differenzierten Tumoren (GI/II) (57 Monate). Dies kann eine Bestätigung dafür sein, dass das Tumorstadium umso schneller fortschreitet, je schlechter die Gewebisdifferenzierung ist und als Prognosefaktor eine Rolle spielen kann. Bei der multivariaten Regressionsanalyse erwies sich das Grading jedoch nicht als unabhängiger Faktor.

Im Vergleich mit anderen Studien ist die Häufigkeit der Grading-Einteilung nicht einheitlich. Hochdifferenzierte Tumoren (GI) variieren zwischen 0,9%-28%, mittelmäßig differenzierte Tumoren (GII) zwischen 15-40% und schlecht differenzierte Tumoren (GIII) zwischen 36-79% (Köhler et al. 1998,

Kühn et al. 1987, Kaufmann et al. 1983, Chen et al. 1983, Munkarah et al. 1997, Eisenkop et al. 2000, Junor et al. 1999).

Die Frage nach dem klinischen Wert des histopathologischen Grading für das Ovarialkarzinom wird seit Jahren debattiert. Es werden immer noch verschiedene Systeme angewandt (Shimizu et al. 1998).

Die meisten Autoren weisen darauf hin, dass das Tumorgrading bei Patientinnen in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) keine wesentliche Bedeutung in Bezug auf das Überleben hat (Hoskins et al. 1994, Eisenkop et al. 2000, Gaducci et al. 2000).

Es bestehen verschiedene Untersuchungen, die auch signifikante Unterschiede nachweisen konnten (Kühn et al. 1987, Clark et al. 2001). Shimizu et al. (1998) fanden heraus, dass beim FIGO-Stadium I das Grading einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Bei den fortgeschrittenen Stadien spielen jedoch andere Parameter, wie z.B. postoperativer Tumorrest die wichtigere Rolle.

Die Vergleichbarkeit der Studien ist erschwert, da die einzelnen Kriterien des Grading von den Untersuchern subjektiv bewertet werden und eine einheitliche Definition noch nicht vorliegt (Pfleiderer et al. 1989). Kaufmann et al. (1983) fanden heraus, dass es bei den Untersuchern eine primäre Nichtübereinstimmung bei den Beurteilungen des zytologischen Grading in 36% der Fälle gibt.

4.6. FIGO-Klassifikation

Die FIGO-Klassifikation wurde nur für die Ausdehnung des Tumorbefalles in der Primärdiagnostik entwickelt. Eine entsprechende Klassifikation für Patientinnen mit Rezidiverkrankung existiert nicht.

Aufgrund fehlender effektiver Screening- und Vorsorgeuntersuchungen und langer Symptomarmut zeigte auch in unserer Arbeit 87% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium (III und IV) auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist somit mit 33% sehr gering, während die Heilungsraten für FIGO I und II bei einer 5-Jahres-

Überlebensrate bei 72% lagen. Diesen signifikanten Unterschied konnten auch andere aktuelle Studien nachweisen (Di Re et al. 1996, Shimizu et al. 1998, Clark et al. 2001). In der multivariaten Analyse konnte sich die FIGO-Klassifikation jedoch nicht als unabhängiger Prognosefaktor behaupten.

Wohingegen die Häufigkeit der einzelnen FIGO-Stadien in der Literatur stark variiert. In den Literaturergebnissen ergab sich für FIGO I eine Häufigkeitsspanne von 10-40%, für FIGO II 7-18%, für FIGO III 33-76% und für FIGO IV 6-25% (Grospietsch et al. 1986, Chen et al. 1983, Carnino et al. 1997, Junor et al. 1999, Kanazawa et al. 1999, Tsuruchi et al. 1993). Dies könnte daran liegen, dass die FIGO-Klassifikation erhebliche Unschärfen birgt und lediglich als Orientierung zur Beschreibung des Tumorbefalles dient. Obwohl eine genaue Stadieneinteilung die Basis für die Beurteilung der Prognose ist und die Richtung der adjuvanten Therapie bestimmt. Kühn et al. (1987) behaupten sogar, dass das klinische Stadium als wichtigster Prognosefaktor gilt.

4.7. Tumorbefallmuster

Das Thema Tumorbefallmuster ist in der Literatur bisher wenig evaluiert. In der Primärsituation vollzieht sich die Ausbreitung der Ovarialmalignome am häufigsten mit 76% im Peritoneum und an zweiter und dritter Stelle im Dickdarm mit 52% und im Zwerchfell mit 44%. Beim Befall des Peritoneums wirkt die Peritonealflüssigkeit als Vehikel im Bauchraum und breitet sich bis zum Zwerchfell aus (Schmidt-Matthiesen et al. 2002).

Tsuruchi et al. (1993) beschreiben auch den häufigsten Befall im Peritoneum mit 42% und der Dickdarm folgt in dieser Studie an 4. Stelle mit 34%. Eisenkop et al. (2000) stellten den häufigsten Befall in den Beckenwänden fest mit 33%, gefolgt vom Omentum und von den retroperitonealen Lymphknoten (jeweils 17%). Pfisterer et al. (2003) hatten den häufigsten Befall im Zwerchfell (17%), an zweiter Stelle in den paraaortalen Lymphknoten (14%) und an dritter Stelle im Peritoneum (13%).

Für eine bessere Übersicht wurde das Tumorbefallmuster in zwei Gruppen unterteilt: Ober- und Unterbauch. Zum Unterbauch zählten der Vaginal-

stumpf, Douglas-Raum, Beckenwand, Ovar, Uterus, Blase und Ureter. Zum Oberbauch zählten die Bursa omentalis, Magen, Pankreas, Zwerchfell, Bauchwand, Dünn- und Dickdarm, Milz, Mesenterium und das Peritoneum.

Patientinnen mit dem Befall nur im Unterbauch lebten im Schnitt 5 Monate länger als Patientinnen, die nur im Oberbauch befallen waren (56 Monate vs. 61 Monate). Dieser Überlebensvergleich erwies sich mit dem Log-Rank-Test als nicht signifikant. Signifikant war jedoch das Überleben von Patientinnen, die nur im Unterbauch befallen waren im Vergleich zu Frauen, die einen Befall sowohl im Ober-, als auch im Unterbauch hatten.

Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Tumorbefalllokalisationen ist nur unzureichend untersucht. Dabei könnte die Aufarbeitung des Tumorbefalles zu interessanten Informationen für das Verständnis der Tumorbilogie beitragen und sogar neue Prognosefaktoren definieren (Sehouli et al. 2003).

Die wichtigsten Prognosefaktoren wurden in Korrelation mit dem Tumorbefallmuster gesetzt. Diese Korrelationen wurden daraufhin mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Signifikanz untersucht, um einen Zusammenhang der Ovarialkarzinom Ausbreitung mit den jeweiligen Faktoren zu zeigen. Manche Interpretationen dieser Korrelationen ergaben dann auch schließlich interessante Ergebnisse:

- Je älter die Patientin war, desto signifikant häufiger waren Unterbauch und das Peritoneum befallen.
- Tumoren mit einer serösen Histologie wiesen signifikant häufiger einen Befall im Oberbauch und im Peritoneum auf.
- Wenn sich Aszites im Bauchsitus befand, dann waren auch signifikant häufiger der Unterbauch und das Peritoneum befallen.
- War der Oberbauch befallen, dann waren mit 87%iger Wahrscheinlichkeit auch die Lymphknoten befallen.
- Karzinome mit einem Befall im Oberbauch hatten mit 91%iger Wahrscheinlichkeit einen Befall im Unterbauch.

Hinsichtlich des Tumorbefallmusters zeigte sich kein sehr großer Unterschied in den Primäreingriffen im Vergleich zu den Rezidiveingriffen. Aufgrund der Tatsache, dass sich Rezidive vor allem im Abdomen manifestieren, sind der Dickdarm mit 64% und der Dünndarm mit 45% insgesamt häufiger befallen, als in der Primärsituation.

Um weiterhin Stellung bezüglich des Tumorbefallmusters ziehen zu können, müssten mehr Studien zum Vergleich vorhanden sein. Unsere Ergebnisse könnten eine Basis für bevorstehende randomisierte und prospektive Studien stehen, um die Voraussetzung für die Identifikation und Validierung von neuen Prognosefaktoren zu geben.

4.8. Lymphknotenbefall

Erst seit 1987 erfolgt zunehmend die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Damals nahm man an, dass das Ovarialkarzinom direkt über die ovariellen Abflussgebiete in den paraaortalen Abflussbereich metastasiert. Aus diesem Grund wurden die pelvinen Lymphknoten nicht exstirpiert. 1966 konnten dann Bergmann et al. (1966) im Obduktionsbereich den metastatischen Befall auch der pelvinen Lymphknoten nachweisen. 1977 stellten dann auch Musumeci et al. anhand von 289 Lymphographien einen 50%igen Befall der pelvinen Lymphknoten von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom fest. Erst 1994 wurde der Lymphknotenstatus dann in die FIGO-Klassifikation übernommen.

Mittlerweile ist die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ein wichtiger Bestandteil der Primäroperationen im Frühstadium, da der diagnostische Nutzen einer Lymphonodektomie außer Zweifel steht. Nur mit einer vollständigen Lymphonodektomie ist ein optimales Staging möglich. Der prognostische und therapeutische Nutzen einer Lymphonodektomie wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert.

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben bei den Primäreingriffen einen Befall der Lymphknoten in 39% der Fälle und bei den Rezidiveingriffen in 31% der Fälle. Diese Ergebnisse entsprechen denen von Seitzer et al. (1988), Carnino et al. (1997) und Di Re et al. (1989).

Das Überleben der In der Primärsituation war signifikant länger für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. In der Rezidivsituation konnte dies nicht nachgewiesen werden. Einen signifikanten Überlebensvorteil konnten auch Kuhn et al. (1993), Burghardt et al. (1986), Tsuruchi et al. (1993) und Di Re (1989) zeigen.

Als einer der ersten konnten Burghardt et al. (1986,1991) und Wu et al. (1986) die Wichtigkeit der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie bei der Therapie des Ovarialkarzinoms nachweisen. Wobei Hacker et al. (1995) die Arbeit von Burghardt et al. (1986) kritisieren. Ihre Kritik gilt der nicht Vergleichbarkeit der beiden Gruppen, die Burghardt et al. (1986) zusammengestellt hat. Die Gruppen hätten unterschiedliche chirurgische Prozeduren erhalten und seien mit verschiedenen Chemotherapien behandelt worden. Aber mittlerweile existieren viele andere Studien, die die Notwendigkeit der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie fordern (Kuhn et al. 1993, Di Re et al. 1996, Panici et al. 2002).

Kuhn et al. (1993) weist auf den hohen Anteil der Lymphknotenmetastasen hin und macht deutlich, wie wichtig eine vollständige Lymphonodektomie ist. Wenn diese nicht erfolgt, so Kuhn et al. (1993) verbleibt ein Resttumor, der vermutlich nicht auf die postoperative Chemotherapie anspricht. Die Studie von Tsuruchi et al. (1993) korrelierte den Befall der paraaortalen Lymphknoten mit verschiedenen Faktoren und identifizierte so 3 Faktoren, die signifikant und unabhängig im Zusammenhang mit dem paraaortalen Lymphknotenbefall stehen: Omentum majus Befall, Uterus/Tuben Befall und die Grading-Einteilung. Die Korrelationen in dieser Arbeit im Bezug auf den Lymphknotenbefall zeigten einen signifikanten Faktor: Metastasen. Wenn sich Metastasen in der Leber, im Peritoneum, Lunge, Gehirn, Haut, Knochen oder Pleura befanden, so waren mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit ($p=0,004$) die Lymphknoten befallen.

Scarabelli et al. (1995) verglich zwei Gruppen mit verschiedener chirurgischer Therapie miteinander. Gruppe A erhielt eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, während bei der Gruppe B keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Seine Arbeitsgruppe kam zu dem Entschluss, dass die systematische pelvine und paraaortale Lymphono-

dektomie mit einer akzeptablen Morbidität und keiner Mortalität durchgeführt werden sollte.

Den gleichen Gruppenvergleich machten auch Kigawa et al. 1993 und kamen auch zu dem Ergebnis, dass die Lymphonodektomie die Prognose der Patientinnen signifikant verbessert.

Faridi et al. (1998) begrenzen ihre Empfehlung auf den Verzicht der iliakalen und paraaortalen Lymphonodektomie bei nachgewiesenen Fernmetastasen und nicht radikal operablen Karzinomen im FIGO Stadium III. Kanazawa et al. (1999) behaupten aufgrund ihrer Ergebnisse, dass die Lymphonodektomie immer noch kein chirurgischer Standard für das Ovarialkarzinom sein sollte, bis es nicht einen Konsens über seinen therapeutischen Effekt gibt. Die Arbeitsgruppe um Cass (2001) und die Arbeitsgruppe um Krauß et al. (1997) konnten in ihrer Studie keine signifikanten Überlebensvorteile von nicht lymphknotenbefallenen Patientinnen finden. In der prospektiven und randomisierten Studie von Parazzini et al. (1999) konnte auch kein signifikanter Zusammenhang im Überleben der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und mit Lymphknotenbefall festgestellt werden. Die Arbeitsgruppe räumt aber ein, dass von 607 Frauen, die in die Studie aufgenommen worden sind nur 456 ausgewertet werden konnten, und dass das Protokoll nicht die Evaluation der Lymphknoten von Beginn an berücksichtigt hat (Panici et al. 2002).

In einer aktuellen prospektiven und randomisierten Publikation von Panici et al. (2005) wurde systematisch versus gezielte Lymphonodektomie verglichen. Dabei hatten 211 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom keine systematische Lymphonodektomie und 216 Patientinnen erhielten eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Dabei wurde ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben von Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie festgestellt, sowie kein signifikant längeres Gesamtüberleben. Hierbei muss man aber die kurze Nachbeobachtungszeit (Median Follow-up: 68,4 Monate) und den Einfluss der Rezidivtherapie berücksichtigen.

Zusammenfassend können wir aus den Daten und Erfahrungen dieser Studie eine vollständige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie sowohl in den

frühen, wie auch in den fortgeschrittenen Stadien empfehlen. Die paraaortale Dissektion sollte auf beiden Seiten kranial bis zur Vena renalis und kaudal bis einschließlich der Fossa obturatoria erfolgen. Der Leitfaden der Arbeitsgemeinschaft gynäkologischer Onkologie (AGO) empfiehlt bei intraabdominal erreichbarer Tumorfreiheit beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die pelvine und paraaortale Lymphadenektomie.

4.9. Aszites

Die Aszitesmenge im Abdomen erwies sich in vielen Studien als bedeutender prognostischer Wert (Omura et al. 1991, Ansell et al. 1993, Zang et al. 2000, Clark et al. 2001, Chi et al. 2001, Kikkawa et al. 2002). Unsere Ergebnisse konnten dies nicht bestätigen. Bei den Primäroperationen hatten Frauen ohne Aszites einen Überlebensmedian von 67 Monaten, ≤ 500 ml von über 80 Monaten und bei >500 ml von 54 Monaten. Im Log-Rank-Test konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Verschiedene Studien bestätigen, die von uns erhobenen Ergebnisse (Hoskins et al. 1992, Unzelmann et al. 1992, Eisenkop et al. 2000).

Eisenkop et al. (2000) untersuchten 87 Rezidiveingriffe und erzielten keine Signifikanz beim Überleben mit und ohne Aszites. Kuhn et al. (1993) behaupten, dass die multivariate Analyse der Aszitesmenge überhaupt nicht signifikant sein kann, da der Faktor Aszites durch den dominierenden Faktor Tumorfreiheit überdeckt wird. Diese Arbeitsgruppe erreichte bei fehlendem Aszites in über 60% der Fälle makroskopische Tumorfreiheit, während mit über 500 ml Aszites nur in 20% der Fälle eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt wurde. Harter et al. 2005 wiesen in ihrer multivariaten Analyse die prognostische Bedeutung des Aszites bei platinsensitiven Ovarialkarzinomen nach ($p=0,012$).

4.10. Postoperativer Tumorrest

Die Tumormassenreduktion ist eine der bedeutsamsten Einflussgrößen für das postoperative Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Hoskins et al. (1994) empfehlen die Einteilung von drei prognoserelevanten Gruppen:

1. makroskopische Tumorfreiheit
2. Resttumor <2cm
3. Resttumor \geq 2cm.

Dieser Empfehlung sind wir in dieser Studie nachgekommen. In dieser vorliegenden Arbeit erreichten die Operateure bei 44% der Primäreingriffe und 41% der Rezidiveingriffe eine makroskopisch tumorfreie Behandlung. Es stellte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil von Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit gegenüber Patientinnen mit einem verbliebenen Tumorrest. Die gesichtete Literatur konnte dieses signifikante Ergebnis auch bestätigen. Die Tabelle 13 und 14 zeigen eine Studienübersicht über das Thema postoperativer Tumorrest bei Primär- und Rezidiveingriffen. Einen signifikanten Überlebensvorteil von makroskopisch tumorfreien Patientinnen konnten auch Munkarah et al. (1997), Omura et al. (1991) und Liu et al. (1997) bestätigen.

Tabelle 13: Postoperativer Tumorrest im Literaturvergleich bei Primäreingriffen

Stu- die:Primäreingriffe	n	makroskopisch tumorfrei (%)	≤2cm	>2cm	Signifikanz
			Überleben –Median (Monate)	Überleben –Median (Monate)	
Kuhn et al. 1993	103	38 (60)	41 (13)	18 (8)	p=0,000
Di Re et al. 1996	605	5	21	45	p<0,0001
Carnino et al. 1997	346	54	24	23	k. A.
Eisenkop et al. 1998	163	85 (62)	14 (20)	1 (20)	p=0,001
Köhler et al. 1998	153	17	9	66 (9,5)	p<0,001
Chi et al. 2001	282	56 (56)	73 (31)	87 (28)	p<0,001
Eigene Ergebnisse	214	44 (85)	42 (23)	15 (23)	p<0,00001

Tabelle14: Postoperativer Tumorrest im Literaturvergleich bei Rezidiveingriffen

Studie: Rezidiv- eingriffe	n	makrosko- pisch tumorfrei Überleben – Median (Monate)	≤2cm	>2cm	Signifi- kanz
			Überleben – Median (Monate)	Überleben – Median (Mo- nate)	
Meier et al. 1993	285	25% (39)	31% (25)	44 % (17)	k. A.
Jänicke et al. 1994	30	47% (29)	40 % (9)	10 % (≤8)	p=0,000
Vaccarello et al. 1995	57	5%	13%	79%	p<0,0001
Kikkawa et al. 2001	56	73%	15%	12%	signifikant
Eigene Ergebnisse	151	41 % (28)	45% (17)	14 % (5)	p<0,00001

Griffith (1975) konnte in den 70er Jahren schon zeigen, dass die Überlebensrate von 102 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom in den Stadien II und III signifikant abhängig von dem verbliebenen Tumorrest vor einer Chemotherapie war. Als optimale Tumorreduktion wird ein Tumorrest von weniger als 1,5-2cm im Durchmesser angesehen. Aber der Begriff „optimale Tumorreduktion“ ist in der Literatur ausschließlich durch retrospektive Studien definiert (Burke et al. 1994).

Die Diskussion, ob der Überlebensvorteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit optimaler Tumorreduktion ein Effekt der chirurgischen Radikalität oder einer günstigeren Tumorbiologie, die letztlich die Resektabilität im Sinne einer selektiven Prozedur ermöglicht, wird aktuell diskutiert (Högbert 1995).

Burke und Morris (1994) begründen den Überlebensvorteil von Patientinnen mit gering verbliebenem Tumorrest mit 4 Hypothesen:

1. Resistente Zellklone werden durch die Entfernung von großem, nekrotischem Tumolvolumen eliminiert.
2. Bei kleinen verbleibenden Tumorresten ist die Chemotherapie effizienter, da hier eine bessere Vaskularisierung vorliegt.
3. Der verbleibende Tumorrest ist besonders sensitiv für Zytostatika.
4. Durch die Entfernung von großem Tumolvolumen wird die Tumorlast reduziert und somit eine verbesserte immunologische Abwehrreaktion der Patientin ermöglicht.

Die Arbeitsgruppe von Kuhn et al. (1993) operierte fast jede dritte Frau im Stadium III makroskopisch tumorfrei. Danach lag die mediane Überlebenszeit der tumorfrei operierten Patientinnen bei über 60 Monaten. Die Bedeutung der operativen Radikalität wird auch in dieser Arbeit durchgeführten Multivarianzanalyse deutlich, in der die Tumorfreiheit vor allen anderen Faktoren als dominierender Prognosefaktor erkennbar ist. Dies konnten auch andere Studien wie Kuhn et al. (1993), Clark et al. (2001) und Omura et al. (1991) nachweisen.

Auch Harter et al. (2005) kamen zu dem Schluss, dass nur tumorfrei operierte Frauen eine signifikant höhere Überlebensrate zeigten. Diese Studie belegt die Wichtigkeit des postoperativen Tumorrestes im Bezug auf das Ovarialkarzinom und rät zum Einsatz von radikalen multiviszeralen Operationstechniken zur Erzielung der maximalen Tumorreduktion.

4.11. Zweitkarzinom

In der vorliegenden Arbeit hatten 9 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom anamnestisch noch zusätzlich zum Ovarialkarzinom ein Mammakarzinom. Während bei den Rezidiveingriffen 3 Frauen zusätzlich einem Mammakarzinom unterlagen. Eine Erklärung für das gehäufte Auftreten dieser beiden Malignome könnten die Tumorsuppressorgenen BRCA¹ und BRCA² sein. Die genetische Prädisposition, sowohl an Ovarialkarzinom, als auch an Mammakarzinom zu erkranken, basiert auf der Mutation dieser Gene (Lancaster et al. 1996, Berchuk et al. 1996).

Naik et al. (2000) hatten 3 (1%) Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Zweitmalignom vorliegen. Weiterhin waren in unserer Studie 9 Patientinnen mit einem Primäreingriff und 4 Patientinnen mit einem Rezidiv an einem Uteruskarzinom erkrankt. Eine Patientin unterlag zusätzlich einem Kolonkarzinom. Wir konnten weder bei den Primär- noch bei den Rezidivoperationen einen Überlebensvorteil von Frauen ohne Zweitkarzinom gegenüber Frauen mit einem Zweitkarzinom verzeichnen. Diese Ergebnisse konnten auch Naik et al. (2000) bestätigen.

4.12. Postoperative Komplikationen und Liegedauer

In dieser Studie wurde im Vergleich mit anderen Literaturdaten eine relativ geringe Rate an postoperativen Komplikationen dokumentiert. Bei den Primäreingriffen war die Komplikationsrate 17%, während bei den Rezidiveingriffen die Rate, trotz radikaler multiviszeraler Operationen, nur bei 19% lag.

Grospietsch et al. (1986) räumten ein, eine sehr hohe Komplikationsrate mit fast 50% zu besitzen, wiesen aber darauf hin, dass der überwiegende Teil

der postoperativen Komplikationen aus kardiopulmonalen Komplikationen (27%) und Wundheilungsstörungen (15%), die im Regelfall beherrschbar waren, bestand. Auch Teufel et al. (1991) hatten mit 42% eine relativ hohe Komplikationsrate und bemerkten, dass bei ausgedehnter intraabdominaler Metastasierung eine Darmoperation mit einer ausschließlich palliativen Behandlung abzuwägen sei. Eisenkop et al. (1992) zeigten mit ihrer Studie 1992 eine hohe Komplikationsrate von 34,2%, die sie im Jahr 2000 nur geringfügig senken konnten (32,1%). Während aber ihre Mortalitätsrate von postoperativ 16 verstorbenen Patientinnen (6% Mortalitätsrate) auf 2 postoperativ verstorbene Patientinnen drastisch gesenkt werden konnte (2% Mortalitätsrate).

Die in dieser Studie vorliegenden Daten sind vergleichbar mit der Arbeitsgruppe von Di Re (1989) und Gaducci (2000). Die folgende Tabelle 19 zeigt eine Studienübersicht vom Jahr 1986 bis 2002.

Tabelle 15 Komplikations- und Mortalitätsraten im Vergleich

Studie	n	Komplikationsrate (%)	Mortalitätsrate (%)
PRIMÄR			
Grospietsch et al. 1986	82	50	2
Eisenkop et al. 1992	263	34	6
Jänicke et al. 1994	103	23	1
Guidozzi et al. 1994	30	43	7
Munkarah et al. 1997	100	15	1
Eisenkop et al. 2000	106	32	2
Eigene Daten	214	17	1
REZIDIV			
Teufel et al. 1991	120	40	2
Gaducci et al. 2000	30	23	3
Eigene Daten	151	19	2

Dabei muss bedacht werden, dass die Vergleichbarkeit der Komplikationshäufigkeiten begrenzt ist, da unterschiedliche Patientenkollektive und verschiedene Komplikationen in den Studien berücksichtigt werden. Die Morbidität und Mortalität sind um so höher, je fortgeschrittener das Tumorstadium ist und je mehr präoperative Maßnahmen durchgeführt werden mussten.

Die immer geringer werdende Morbidität- und Mortalitätszahlen sind auf 4 Ursachen zurückzuführen:

1. Verbesserung der prä- und postoperativen Versorgung
2. Strengere Indikationsstellung
3. Fortschritte in den Operationstechniken
4. Bessere interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Der Median der postoperativen Liegezeit betrug in unserer Klinik 19 Tage bei den Primäreingriffen und 18 Tage bei den Rezidiveingriffen. Diese Daten waren ähnlich mit den Studien von Petru et al. 1994 (16 Tage), Liu et al. 1997 (13 Tage) und Eisenkop et al. 2000 (9 Tage). Des Weiteren ist zu beachten, dass aufgrund verschiedener Gesundheitssysteme der Länder die Liegezeit beeinflusst wird.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie sollten alle operativen Eingriffe bei Patientinnen mit einem malignen epithelialen Ovarialkarzinom ausgewertet werden. Eine Gegenüberstellung mit internationalen Studiendaten ermöglichte es einen Vergleich der Daten auf diesem Teilgebiet der gynäkologischen Onkologie zu vergleichen. Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung der Patientinnen und die Erfassung des Tumorbefallmusters des Ovarialkarzinoms mit der Ermittlung von Art und Häufigkeit der durchgeführten operativen Prozeduren. Die postoperative Überlebenszeit sollte bestimmt und die wichtigsten Prognosefaktoren überprüft werden.

Gegenstand dieser Studie ist das operative Vorgehen bei einer Gruppe von 300 Patientinnen, die zwischen 1989 bis 2001 aufgrund eines epithelialen Ovarialkarzinoms in der Klinik behandelt wurden. Insgesamt sind 214 Primäreingriffe und 151 Rezidiveingriffe ausgewertet.

Folgende Charakteristika der Patientinnen ließen sich in der vorliegenden Untersuchung herausarbeiten:

- Der Median für das Alter der Patientinnen lag bei 58 Jahren. Davon waren 22% der Patientinnen im prämenopausalem und 78% im postmenopausalem Stadium.
- Von der Histologie her handelte es sich am meisten um seröse Karzinome, gefolgt von endometroiden Karzinomen.
- Am häufigsten war Grading III vertreten.
- In der FIGO-Einteilung standen mit 71% das fortgeschrittene FIGO-Stadium III an erster Stelle.
- Zu den häufigsten Tumorlokalisationen zählten bei den Primäreingriffen das Peritoneum, der Dickdarm und das Zwerchfell und bei den Rezidiveingriffen kam an erster Stelle das Peritoneum, der Dick- und Dünndarm.

- In der Primärsituation waren fast 40% der Patientinnen mit einem Lymphknotenbefall betroffen, während in der Rezidivsituation 31% der Patientinnen einen Lymphknotenbefall hatten.
- Jede 2. Operation verlief interdisziplinär.
- Fast jedes 2. Ovarialkarzinom wurde makroskopisch tumorfrei operiert.
- 34 Patientinnen hatten zusätzlich zum Ovarialkarzinom ein Zweitkarzinom.
- Nur 17% der Primäreingriffe und 19% der Rezidiveingriffe verliefen mit Komplikationen.
- Der Aufenthalt in der Klinik betrug im Median 19 Tage.
- Die mediane Überlebensdauer betrug 46 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate 37%.

Als Prognosefaktoren für das postoperative Überleben wurde die Abhängigkeit der Überlebenszeit von Alter, Primär- oder Rezidiveingriff, Histologie, Grading, FIGO-Klassifikation, Tumorbefall, Aszites, operative Maßnahmen, Lymphknotenbefall, Zweitkarzinom und postoperativer Tumorrest überprüft.

Einen signifikanten Unterschied in der postoperativen Überlebensdauer konnten folgende Faktoren aufzeigen:

- Alter
- Grading
- FIGO
- Postoperativer Tumorrest.

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus dieser Arbeit für die klinische Praxis zusammenfassen:

- Der postoperative Tumorrest ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren des malignen Ovarialkarzinoms.
- Somit ist eine möglichst radikale multiviszzerale Chirurgie sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation wichtigster Schritt in der Behandlung des malignen Ovarialkarzinoms, da dadurch die Chancen der Wirksamkeit einer nachfolgenden Chemotherapie entscheidend verbessert werden kann.
- Eine multiviszzerale Chirurgie erfordert enge interdisziplinäre Zusammenarbeit.
- Pelvine und paraaortale Lymphonodektomien sind wesentliche Bestandteile einer radikalen multiviszzeralen Operation am malignen Ovarialkarzinom.
- Die Aufarbeitung der einzelnen Tumorbefalllokalisationen könnte für mehr Informationen für die Tumorbiologie des Ovarialkarzinoms hervorbringen und neue Prognosefaktoren definieren.

Literaturverzeichnis

1. Serov SF, Scully RE, Sobin LH: Histological typing of ovarian tumors. In: International histological classification of tumors 9. Geneva, Switzerland, WHO (1973) 37-42
2. FIGO Cancer Committee. Staging announcement: Gynecol Oncol 25 (1986) 383
3. Meier W, du Bois A: Palliative therapeutische Möglichkeiten beim Ovarialkarzinom, Der Onkologe, Band 4, 12 (1998):1096-1157
4. Delbrück, Schuth H, Ulsenheimer W: Maligne Ovarialtumoren, in Baltzer, Meerpohl J, Bahnsen HG (Hrsg), Praxis der gynäkologischen Onkologie, Stuttgart, New York (1999):215-242
5. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Bösartige Neubildungen (1996), http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevent/Krebsho.../main5.ht
6. Robert-Koch-Institut (2004), <http://www.rki.de>
7. Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Petterson F, FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer, Oxford, England: Isis Medical Media Ltd 6 (2001): 1-184
8. Grospietsch G, Kühnle H, Knappe G et al, Aktuelle Aspekte der Therapie des Ovarialkarzinoms, Geburtshilfekunde und Frauenheilkunde 46 (1986): 588-594
9. Rath W, Meden H, Das therapeutische Konzept beim Ovarialkarzinom, Med Klinik 86 (1991): 263-268
10. Bomalaski JJ, The treatment of recurrent ovarian carcinoma balancing patient desires, therapeutic benefit, cost containment and quality of life, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, Vol 11, No.1 (1999): 11-15
11. Fish LS, Lewis BE: Quality of life issues in the Management of Ovarian Cancer, Seminars in Oncology, Vol 26, No.1, Supplements I (1999): 32-39
12. Jacobs I, van Nagell JR, De Priest Jr PD, Screening for Epithelial Ovarian Cancer, Ovarian Cancer: Controversies in Management; Hrsg:

- David M, Gershenson, William P, Mcguire, Medical Division of Pearson Professional Limited (1998): 1-15
13. Panici PB, Angioli R, Role of lymphadenectomy in ovarian cancer, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 16(4) (2002):529-551
 14. Moore DH, Ovarian Cancer in the Elderly Patient, *Oncology-Huntigt.* Vol 8, No.12 (1994): 21-30
 15. Eisenkop SM, M.D. Friedman RL, Wang HJ, M.P.H.; Complete cytoreductive surgery in feasible and maximizes survival in patients with advanced ovarian cancer, a prospective study, *Gynecol Oncol* 96 (1998): 103-108
 16. Kuhn W, Jänicke F, Pache L et al, Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III, *Geburtsheilkunde und Frauenheilkunde* 53 (1993): 293-302
 17. Sandercock J, Parmer MK, Torri V, Qian W, First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence, *Br J Cancer* Oct 7; 87 (8) (2002):815-824
 18. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al, Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era, a meta-analysis, *J Clin Oncol* 20 (2002): 1248-1259
 19. Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR et al, Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer, *N Engl J Med* 334 (1996):1-6
 20. Chen SS, Survival of ovarian carcinoma with or without lymph node metastases, *Gynecol Oncol* 27 (1987): 368-372
 21. Köhler U, Adam C, Kühndel K, Therapieergebnisse bei Ovarialkarzinomen in Stadium III (FIGO) an der Universität-Frauenheilkunde Leipzig von 1976-1982 und 1985-1991, *Zentralbl. Gynäkol.* 120 (1998): 113-120
 22. Blythe JG, Wahl TP, Debulking Surgery: Does it increase the quality of survival? *Gynecol Oncol* 14 (1982): 396-408
 23. Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E et al, Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC), *J Obstet Gynaecol Res* 24 (6) (1998): 447-451

24. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR, Management of ovarian cancer; referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 70 (1994): 363-370
25. Thomssen C., Meier W, Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom. Indikation und Möglichkeiten. *Der Onkologe* 8 (2002): 1216-1221
26. Schünemann, Possinger, Scheidel, Willich: *Gynäkologische Malignome*; W. Zuckerschwerdt Verlag, 7. erweiterte Auflage (1997): 130-154
27. Parkin DM, Muir CS, Whelan SF et al, *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientif. Lyon, France (1992)
28. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A et al.; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer : the ICON4/AGO-OVAR-2.2. trial *lancet* Jun 21; 361 (9375) (2003):2099-2106
29. Holsschneider CH, Berek JS, *Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology, and Prognostic Factors*. *Seminars in Surgical Oncology* 19 (2000):3-10
30. Kuhn W, Hamahn U, Kimmig R, Rehlock J, Schmalfeldt B, Schwoerer M: *Operative Therapie, MANUAL Maligne Ovarialtumoren* (2001): 24-31
31. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer, *N Engl J Med* 332 (1995): 629-634
32. Lutz L, Kuhn W, Späthe K, *Chemotherapie, MANUAL Maligne Ovarialtumoren* (2001): 32-42
33. Meerpohl HG: *First-line-Chemotherapie, Neue Therapien in Gynäkologischen Onkologie* (2003/04): 99-112
34. Thomas GM: Radiotherapy in early ovarian cancer, *Gynecol Oncol* 55 (1994): 573-579
35. Lindner H, Würschmidt F, *Strahlentherapie MANUAL Maligne Ovarialtumoren* (2001): 43-45
36. Bristow RE, Lagasse LD; Karlan BY, Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer, *Cancer* 78 (1996): 2049-2062
37. Jänicke F, Hölscher M, Kuhn W, von Hugo R et al: Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer, *Cancer* 70 (1992): 2129-2136

38. Meier W, Römisch M, Hepp H, Stellenwert der Rezidivtherapie in der Behandlung des Ovarialkarzinoms, *Geburtheilkunde und Frauenheilkunde* 53 (1993):30-34
39. Möhns V: Welche Aktivitäten ergeben sich durch neuere Chemotherapeutika beim Ovarialkarzinom?, *Gynäkologe* 30 (1997): 108-117
40. Schröck R, Heimrath W, Rauthe G, Nachsorge, *MANUAL Maligne Ovarialtumoren* (2001): 58-72
41. Sehoul J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W, IMO-Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer, *Zentralbl Gynakol*, Mar-Apr; 125 (3-4) (2003):139-135
42. Chen SS, Lee L., Incidence of Para-aortic and Pelvic Lymph Node Metastases in Epithelial Carcinoma of the Ovary, *Gynecologic Oncology* 16 (1983):95-100
43. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF, Significance of Lymph Node Sampling in Epithelial Carcinoma of the Ovary, *Gynecologic Oncology* 65 (1997):467-472
44. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS, The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma, *Am J Obstet Gynecol*, Volume 170, Number 4 (1994): 974-980
45. Munkarah AR, Hallum III AV, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, Wharton JT, Gershenson DM, Prognostic Significance of Residual Disease in Patients with Stage IV Epithelial Ovarian Cancer, *Gynecologic Oncology* 64 (1997):13-17
46. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E et al., Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial, *JNCI*, Vol 97, No 8 (2005): 560-566
47. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM, The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma, *Cancer*, Volume 88, Number 1(2000):144-153

48. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J, Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol 106 (1999):1130-1136
49. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES et al, Stage IV Ovarian Cancer: Impact of Surgical Debulking, *Gynecologic Oncology* 64 (1997):9-12
50. Gaducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR: Complete Salvage Surgical Cytoreduction Improves Further Survival of Patients with Late Recurrent Ovarian Cancer, *Gynecologic Oncology* 79 (2000): 344-349
51. Hoskins WJ, Rubin SC, Dublaney E, Chapman D et al.: Influence of Secondary Cytoreduction at the Time of Second-Look Laparotomy on the Survival of Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma, *Gynecologic Oncology* 34 (1989):365-371
52. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA: Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: *Gynecologic Oncology* 34 (1989):334-338
53. Pfleiderer A: Malignome des Ovars, In: *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Hrsg.: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H; München: Urban&Schwarzenberg 2.Auflage (1989):45-129
54. Teufel G, Nicolai M, Aisslinger U, Simonis H, Meerpohl HG, Pfleiderer A: Operative Therapie progredienter oder rezidivierender maligner Ovarialtumoren, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 51 (1991):186-193
55. Burke TW, Morris M: Secondary Cytoreductive Surgery For Ovarian Cancer, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Volume 21, Number 1 (1994): 167-178
56. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, Cai SM: Effect of Cytoreductive Surgery on Survival of Patients With Recurrent Epithelial Ovarian Cancer, *Journal of Surgical Oncology* 75 (2000): 24-30
57. Meerpohl HG, Giese E, Teufel G et al: Die sekundäre Tumorreduktion bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, *Arch Gynecol Obstet* 242 (1987):411-412

58. Faridi A, Schröder W, Rath W: Aktuelle Standortbestimmung zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms, Zentralblatt für Gynäkologie 120 (1998): 3-16
59. Burghardt E: Operative Radikalität bei gynäkologischen Karzinomen, Gynäkol Rundsch 30 (1990): 206-213
60. Sevin BU, Graeff H: Prinzip der Staging-Laparatomie beim Ovarialkarzinom, Der Chirurg 65 (1994):2-9
61. Eisenkop SM, Spirtos NM: What Are the Current Surgical Objectives, Strategies, and Technical Capabilities of Gynecologic Oncologists Treating Advanced Epithelial Ovarian Cancer? Gynecologic Oncology 82 (2001):489-497
62. Jänicke F, Schattenmann G, Kuhn W, Graeff H, Siewert JR: Sekundäre Debulking-Operation beim Ovarialkarzinom, Der Chirurg 65 (1994):10-17
63. du Bois A, Pfisterer J, Kellermann L, Kreienberg R: Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland: Welchen Einfluß hat die Teilnahme an klinischen Studien? Geburtsh Frauenheilk 61 (2001):863-871
64. Naik R, Nordin A, Cross PA, Hemming D, de Barros Lopes A, Monaghan JM: Complete Cytoreduction: Is Epithelial Ovarian Cancer Confined to the Pelvis Biologically Different from Bulky Abdominal Disease? Gynecol Oncol 78 (2000):176-180
65. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang H: The Impact of Subspecialty Training on the Management of Advanced Ovarian Cancer, Gynecol Oncol 47 (1992):203-209
66. Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, Di Re E: Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy for Advanced Ovarian Cancer: Prognostic Significance of Node Metastases, Gynecol Oncol 66 (1996):360-365
67. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H: Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer, Am J Obstet Gynecol 155 Number 2 (1986):315-319
68. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M: The Validity and Significance of Substage IIIC by Node Involvement in Epithelial Ovarian Cancer: Im-

- pact of Nodal Metastasis on Patient Survival, *Gynecol Oncol* 73 (1999): 237-241
69. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D: Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf der Basis der AGO-Leitlinien, 7. Auflage, Schattauer-Verlag (2002): 73-96
 70. Köhler U, Adam C, Kühndel K: Therapieergebnisse bei Ovarialkarzinomen im Stadium III (FIGO) an der Universitäts-Frauenklinik Leipzig von 1976-1982 und 1985-1991, *Zentralbl Gynakol* 120 (1998):113-120
 71. Kühn W, Feichter GE, Hanke J, Rummel HH, Kaufmann M, Schmid H: Klinischer Verlauf des Ovarialkarzinoms in Abhängigkeit von morphologischen Prognosefaktoren und zellkinetischen Parametern, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 47 (1987):446-451
 72. Kaufmann M, Heberling D, Hoeffken H, Märkel S: Therapie beim metastasierenden Ovarialkarzinom-Überlebensrate in Abhängigkeit vom histologischen und zytologischen Grading als prognostische Faktoren, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 43 (1983):15-17
 73. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG: Toward the Development of a Universal Grading System for Ovarian Epithelial Carcinoma, *Cancer* 82 (1998):893-901
 74. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF: A prognostic model for ovarian cancer, *British Journal of Cancer* 85 (2001):944-952
 75. Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, Akazawa K, Saito T, Kaku T, To N, Nakano H: Relationship between Paraaortic Lymph Node Involvement and Intraperitoneal Spread in Patients with Ovarian Cancer- A Multivariate Analysis: *Gynecol Oncol* 49 (1993):51-55
 76. Pfisterer J, Hilpert F, du Bois A, Meier W, Wagner U: State-of-the-Art First-Line Treatment of Ovarian Cancer, *Onkologie* 26 (2003):446-450
 77. Bergmann F: Carcinoma of the ovary. A clinical-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet. Scand.* 45 (1966):211-231
 78. Musumeci R, Banfi A, Bolis G, Candiani GB, DePalo G, Di Re F, Luciani L et al. : Lymphangiography in patients with ovarian epithelial Cancer. *Cancer* 40 (1977):1444-1449

79. Seitzer D, Chandel C, Beller FK: Befall der pelvinen Lymphknoten beim Ovariakarzinom, Zent.bl.Gynäkol.110 (1988):1132-1137
80. Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E: Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary, Baillière´s Clinical Obstetrics and Gynaecology-Vol.3, No. 1 (1989): 131-142
81. Wu PC, Qu JY, Lang JH, Huang RL, Tang MY, Lian LJ: Lymph node metastasis of ovarian cancer: A preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy, Am J Obstet Gynecol 155 Number 5 (1986):1103-1108
82. Hacker NF: Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy for Advanced Ovarian Cancer-Therapeutic Advance or Surgical Folly?, Gynecologic Oncology 56 (1995):325-327
83. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, Fields AL, Goldberg GL, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY: Pattern of Lymph Node Metastases in Clinically Unilateral Stage I Invasive Epithelial Ovarian Carcinomas, Gynecologic Oncology 80 (2001):56-61
84. Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, Silvestri D: Pelvic and Paraaortic Lymph Nodal Status in Advanced Ovarian Cancer and Survival, Gynecologic Oncology 74 (1999):7-11
85. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E: Systematic Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy during Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Potential Benefit on Survival, Gynecologic Oncology 56 (1995):328-337
86. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N: Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer, European Journal of Surgical Oncology 19 (1993):273-278
87. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC: Long-Term Follow-up and Prognostic Factor Analysis in Advanced Ovarian Carcinoma: The Gynecologic Oncology Group Experience, Journal of Clinical Oncology, Vol 9, No 7 (1991):1138-1150
88. Kikkawa F, Ino K, Nomura S, Ishikawa H, Kuzuya K, Yamamuro O, Kobayashi I, Kawai M, Mizutani S: Prognostic Factors of Secondary Ovarian Carcinoma, Oncology 63 (2002):124-129

89. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ: Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma, *Gynecologic Oncology* 82 (2001):532-537
90. Ansell SM, Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, Moeken CM: Survival Determinants in Patients with Advanced Ovarian Cancer, *Gynecologic Oncology* 50 (1993):215-220
91. Hoskins PJ, O'Reilly SE, Swenerton KD, Spinelli JJ, Fairey RN, Benedet JL: Ten-year outcome of patients with advanced epithelial ovarian carcinoma treated with Cisplatin-based multimodality therapy, *J Clin Oncol* 10 (1992):1561-1568
92. Unzelmann RF: Advanced epithelial ovarian carcinoma: long-term survival experience at the community hospital, *Am J Obstet Gynecol* 166 (1992):1663-1672
93. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Katsares I, Weidemann H, Lichtenegger W: „IMO“ – Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms, *Zentralbl Gynakol* 125 (2003):129-135
94. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20 (2002):1248-1259
95. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin B, Steren A: National survey of ovarian carcinoma, Part V, *Cancer* 72 (1993):3663-3670
96. Herfarth C, Schumpelick V, Siewert JR: Ovarialkarzinom als interdisziplinäre Aufgabe, *Der Chirurg* 65 (1994):1
97. Griffith CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 24 (1975):101-104
98. Högbert T: Primary surgery in ovarian cancer: current opinions, *Ann Med* 27 (1995):95-100
99. Pfeleiderer A: Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms, *Arch Gynec* 242 (1987):26-39
100. Liu PC, Benjamin I, Morgan MA, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC: Effect of Surgical Debulking on Survival in Stage IV Ovarian Cancer, *Gynecologic Oncology* 64 (1997):4-8

101. Lancaster JM, Wooster R, Mangion J et al.: BRCA² mutations in primary breast and ovarian cancer, *Nature Gen* 13 (1996):238-240
102. Berchuk A, Cirisano F, Lancaster JM et al.: Role of BRCA¹ mutation screening in the management of familial ovarian cancer, *Am J Obstet Gynecol* 175 (1996):738-746
103. Guidozi F, Ball JH: Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer, *Gynecol Oncol* 53 (1994):326-330
104. Petru E, Lahousen M, Tamussino K, Pickel H, Stranzl H, Stettner H, Winter R: Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer, *Am J Obstet Gynecol* 170, Number 2 (1994):656-662
105. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis, *J Clin Oncol*, Volume 20(5) (2002):1248-1259
106. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H: Patterns of Pelvic and Paraaortic Lymph Node Involvement in Ovarian Cancer, *Gynecologic Oncology* 40 (1991):103-106
107. Du Bois A, Meier W, Lück HJ, Emons G et al: Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer, *Annals of Oncology* 13: 251-257 (2002)
108. Wimberger P, Kimmig R, Lehmann N, du Bois A: Unterschied in der operativen Radikalität beim primären Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Alter, *Zentralbl. Gynäkol.* 2004, 126
109. Krauß T, Osmers R, Meden H, Ravens G, Martin M, Kuhn W: Die Bedeutung des Lymphknotenstatus für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom im klinischen Stadium III, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 57 (1997):349-352
110. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, Du Bois A, Wagner U, Hirte H, Lacave AJ : Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. Carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA), *Journal of Clinical Oncology*, Volume 22(14S) (July 15 Supplement) (2004):5005
111. Harter P, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J, Heilmann V, Lueck HJ, Kuhn W, Wimberger P, Ortman O, Du Bois A: Pre-operative selection criteria for operability in recurrent ovarian cancer. A study of the AGO

Organkommission Ovar and the AGO Ovarian Cancer Study Group
(AGO-OVAR), AGO No: 5004 (2005)

112. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Lichtenegger W.:The Tumor Bank Ovarian Cancer- a multicentric project Zentralblatt für Gynäkologie; 04, 2005 (Tumor Cell Metabolism, Targeted Therapy and Chemoprevention)
113. Markmann M, Bookman MA: Second-line treatment of ovarian cancer; Oncologist.2000; 5 (1):26-35
114. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al.: Surgery in Recurrent Ovarian Cancer : The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO), Annuals of Surgical Oncology 2006
115. Sehouli J, Lichtenegger W(Hrsg.): Multimodales Management des Ovarialkarzinoms. UNI-MED, Bremen: 2006

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose.....	20
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Operationen	22
Abbildung 3: FIGO-Klassifikation.....	26
Abbildung 4: Organbefall bei Primär- und Rezidiveingriffen	27
Abbildung 5: Ober- und Unterbauch.....	- 26 -
Abbildung 6: Darmbefall bei Primär- und Rezidiveingriffen	28
Abbildung 7: Lymphknotenbefall	29
Abbildung 8: Aszites	29
Abbildung 9: Postoperativer Tumorrest bei Primäreingriffen	30
Abbildung 10: Postoperativer Tumorrest bei Rezidiveingriffen	31
Abbildung 11: Postoperative Liegezeit	34
Abbildung 12: Überleben von der ersten OP bis zum letzten Kontakt	37
Abbildung 13: Überleben und Alter	38
Abbildung 14: Rezidivfreies Intervall und Überleben	39
Abbildung 15: Überleben im Bezug auf die Histologie (Primär)	40
Abbildung 16: Überleben im Bezug auf die Histologie (Rezidiv).....	41
Abbildung 17: Überleben im Bezug auf Grading (Primär).....	42
Abbildung 18: Überleben im Bezug auf Grading (Rezidiv)	43
Abbildung 19: Überleben in Abhängigkeit der FIGO-Klassifikation.....	44
Abbildung 20: Überleben im Bezug auf FIGO (Rezidiv) (p=0,31).....	45
Abbildung 21: Überleben und Organbefall (Primär).....	46
Abbildung 22: Überleben und Organbefall (Rezidiv)	47
Abbildung 23: Darmbefall und Überleben.....	48
Abbildung 24: Überleben und Aszites bei Primäreingriffen.....	49
Abbildung 25: Überleben und Aszites bei Rezidiveingriffen	50
Abbildung 26: Überleben und Lymphknotenbefall beim Primäreingriff	51
Abbildung 27: Überleben und Lymphknotenbefall beim Rezidiveingriff	52
Abbildung 28: Überleben und Zweitkarzinom (Primär)	53
Abbildung 29: Überleben und Zweitkarzinom (Rezidiv).....	54
Abbildung 30: Überleben und postoperativer Tumorrest (Primär)	55
Abbildung 31: Überleben und postoperativer Tumorrest (Rezidiv)	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FIGO-Einteilung	12
Tabelle 2: Patientencharakteristika	18
Tabelle 3: Primär- und Rezidiveingriffe im Virchow-Klinikum	21
Tabelle 4: Operationsmethoden	24
Tabelle 5: Histologie	25
Tabelle 6: Grading	25
Tabelle 7: Interdisziplinarität	30
Tabelle 8: Zweitkarzinome	31
Tabelle 9 : Postoperative Komplikationen	33
Tabelle 10: Korrelation der Prognosefaktoren	36
Tabelle 11: Multivariate Analyse nach Cox	57
Tabelle 12: Operative Maßnahmen im Literaturvergleich	61
Tabelle 13: Postoperativer Tumorrest im Literaturvergleich bei Primär	72
Tabelle 14: Postoperativer Tumorrest im Literaturvergleich bei Rezidiv	72
Tabelle 15 Komplikations- und Mortalitätsraten im Vergleich.....	76

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle sei Prof. Dr. med. J. Sehouli herzlichst gedankt für die Überlassung des Themas und für seine wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Ferner sei an dieser Stelle Herrn Dipl. phys. J. Pachaly gedankt, für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Beratung.

Für die großartige Zusammenarbeit und Unterstützung danke ich meiner Freundin Delma Villaneuva.

Meinen Eltern und Brüdern gilt ein ganz besonderer Dank für die wertvolle Unterstützung in meinem Lebensgang.

Besonders bei meinem Ehemann möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken, der diese Dissertation wohlwollend und unterstützend begleitet hat.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich (Filiz Şenyuva) an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit: "Bedeutung des Tumorbefallmusters beim epithelialen Ovarialkarzinom" selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Berlin, den 22. Oktober 2008